



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية الروكسيثرومايسين بالمقارنة مع الازيثرومايسين في علاج العد الشائع

بحث علمي أعدّ لنيل درجة الدراسات العليا التخصصية
في الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. بيان عصام الأمين

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتور

منال محمد

كلمة شكر

من علمني حرفاً كنت له عبداً
أتقدم بجزيل الشكر والتقدير والامتنان لجميع أساتذتي الكرام في قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

وأخص بالذكر الأستاذة الدكتورة منال محمد لتفضلها بالإشراف على هذا البحث العلمي.
والشكر العميق للأستاذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمراجعة ومناقشة البحث.
كل الشكر لعائلتي الحبيبة التي لطالما دعمتني وأمسكت بيدي.
أمي وأبي، عبارات الشكر تخجل منكم لأنكم أكبر منها، أنتم من أنار دربي و كنتم القدوة و السند الدائم.
أخوتي شركاء درب ورفقاء الحياة بحلوها ومرها شكراً لكم لكل ما قدمتموه لي.

الفهرس

9	الملخص باللغة العربية
10	الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث
10	1- المقدمة INTRODUCTION
12	2- هدف البحث OBJECTIVE
12	3- السؤال البحثي THE RESEARCH QUESTION
12	4- الفرضية البحثية THE RESEARCH HYPOTHESIS
12	5- أهمية البحث IMPOTANCE OF THIS RESEARCH
12	6- محدوديات البحث LIMITATIONS OF THIS RESEARCH
13	الجزء الأول: أدبيات البحث
13	الفصل الأول: العد الشائع
13	1- الوبائيات EPIDEMIOLOGY
13	2- العوامل المؤهبة :PREDISPOSING FACTORS
13	1-2 العوامل الوراثية GENETIC FACTORS
14	2-2 النظام الغذائي DIETARY FACTORS
14	3-2 مؤشر كتلة الجسم BODY MASS INDEX
14	4-2 التدخين SMOKING
14	5-2 الدورة الطمثية MENSTRUAL CYCLE
14	6-2 الحمل والإرضاع PREGNANCY AND LACTATION
15	7-2 الأشعة فوق البنفسجية ULTRA VIOLET RADIATION
15	8-2 الشدة النفسية STRESS
15	9-2 عوامل أخرى OTHER
15	3- الآلية الإمراضية PATHOGENESIS
21	4- التظاهرات السريرية CLINICAL MANIFESTATION
25	5- أنماط العد ACNE VARIANTS
25	1-5 عد الوليد NEONATAL ACNE
26	2-5 عد الرضيع INFANTILE ACNE
26	3-5 عد منتصف الطفولة MILD-CHILDHOOD ACNE
27	4-5 العد قبل سن المراهقة PREADOLESCENT ACNE
27	5-5 العد بعد سن المراهقة عند النساء POST-ADOLESCENT ACNE IN WOMEN
27	6-5 العد المكبب ACNE CONGLOBATE
28	7-5 العد الخاطف ACNE FULMINANS
30	8-5 وذمة الوجه الصلبة SOLID FACIAL EDEMA

31	5-9- العدّ السَّحجيّ ACNE EXCORIATE
31	5-10- الاضطرابات الغدّيّة المترافقة مع العدّ ENDOCRINE DISORDERS ASSOCIATED WITH ACNE
33	5-11- العدّ المترافق مع متلازمات وراثيّة ACNE-ASSOCIATED SYNDROMES
35	6- الطّفوح عدّيّة الشّكل ACNEIFORM ERUPTIONS:
36	6-1- العدّ المحرّض بالدواء DRUG-INDUCED ACNE
36	6-2- العدّ المهنيّ OCCUPATIONAL ACNE
36	6-3- العدّ الكلوريّ CHLORACNE
37	6-4- عدّ المزوّقات ACNE COSMETICA
37	6-5- زؤانات الثّنيات عند الأطفال CHILDHOOD FLEXURAL COMEDONES
37	6-6- العدّ الميكانيكيّ ACNE MECHANICA
37	6-7- العدّ المداريّ TROPICAL ACNE
38	6-8- عدّ الأشعّة RADIATION ACNE
38	6-9- الحبيبوم الوجهيّ العقيم مجهول السّبب IDIOPATHIC FACIAL ASEPTIC GRANULOMA
38	7- التّشريح المرضيّ PATHOLOGY
39	8- التّشخيص التّفريقيّ DIFFENENTIAL DIAGNOSIS
40	9- تقييم درجة العدّ ACNE GRADING:
43	10- العلاج TREATMENT:
43	10-1- العلاجات الموضعيّة TOPICAL TREATMENTS:
43	10-1-1- البنزويل بيروكسيد (BPO) BENZOYL PEROXIDE
43	10-1-2- الريتينويدات الموضعيّة TOPICAL RETINOIDS
45	10-1-3- الصّادات الموضعيّة TOPICAL ANTIBIOTICS
45	10-1-4- الدّابسون الموضعيّ TOPICAL DAPSON
45	10-1-5- الأزيليك أسيد AZELAIC ACID
46	10-1-6- حمض الصّفصاف SALICYCLIC ACID
46	10-1-7- الكبريت SULFUR
46	10-1-8- النيكوتين أميد الموضعيّ TOPICAL NICOTINAMIDE
47	10-2- العلاجات الجهازيّة SYSTEMIC TREATMENTS:
47	10-2-1- الصّادات الحيويّة ANTIBIOTICS
53	10-2-2- المعالجة الهرمونيّة HORMONAL THERAPY
55	10-2-3- الإيزوترتينوين ISOTRETINOIN
57	10-2-4- الزّنك الفمويّ ORAL ZINC
57	10-3- علاجات أخرى للعدّ
59	الفصل الثّاني: الدّراسات العالميّة
62	الجزء الثّاني: منهج البحث
62	الفصل الأوّل: مجتمع البحث والمنهج العلميّ المعتمد

67	الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية
67	1- الدراسة الوصفية:
67	1-1- توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج
68	1-2- توزع عينة الدراسة حسب الجنس
70	1-3- توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى
71	1-4- توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية
72	1-5- توزع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط شدة العد
73	2- نتائج الإحصاء التحليلي:
73	1-1- تقييم الفعالية العلاجية لكل من الدوائين المستخدمين:
73	1-1-1- متوسط شدة العد في المجموعتين بعد 4 أسابيع من العلاج MASI I
74	1-1-2- متوسط شدة العد في المجموعتين بعد 8 أسابيع من العلاج MASI II
76	1-3- مقارنة متوسط شدة العد بعد 8 أسابيع MASI II بين مجموعتي العلاج
77	2-2- تقييم التحسن لدى أفراد العينة عبر مراحل العلاج:
78	1-2-2- تقييم تحسن أفراد العينة بعد الأسبوع الرابع من العلاج
79	2-2-2- تقييم تحسن أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن من العلاج
81	2-3- تحسن أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن (الزيارة 2) وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة الواحدة وفي مجموعتي العلاج:
85	2-3- الدراسة الإحصائية وتقييم تطوّر التأثيرات الجانبية خلال فترة العلاج
90	2-4- الدراسة الإحصائية لمعدل النكس
92	الفصل الثالث: مناقشة النتائج
98	الخاتمة
99	المراجع
112	الملاحق
117	الملخص باللغة الإنكليزية

فهرس الجداول

40	الجدول رقم (1) THE LEEDS REVISED ACNE SCORE
40	الجدول رقم (2) GLOBAL ACNE SCORING SYSTEM
42	الجدول رقم (3) INVESTIGATOR'S GLOBAL ASSESMNET OF ACNE
43	الجدول رقم (4) MICHEALSON'S ACNE SEVEERITY INDEX
63	الجدول رقم (5) INVESTIGATOR'S GLOBAL ASSESMNET OF ACNE
64	الجدول رقم (6) MICHEALSON'S ACNE SEVEERITY INDEX
67	الجدول رقم (7) التوزع التكراري والنسبي لأفراد العينة حسب مجموعة العلاج
68	الجدول رقم (8) التوزع التكراري والنسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي
70	الجدول رقم (9) المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج
71	الجدول رقم (10) المتوسط والانحراف المعياري لمدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج
72	الجدول رقم (11) المتوسط والانحراف المعياري لشدة العدّ وفقاً لمجموعتي العلاج
73	الجدول رقم (12) المتوسط والانحراف المعياري لشدة العدّ (MASI I) بعد أربعة أسابيع من العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج:
74	العلاج المجموعة أ Group A والمجموعة ب Group B
75	الجدول رقم (14) المتوسط والانحراف المعياري لشدة العدّ البدئية ولشدة العدّ في نهاية العلاج بعد 8 أسابيع للعينة الكاملة ولكلا المجموعتين لمقارنة تغير متوسط شدة العد بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة الواحدة
76	الجدول رقم (15) المتوسط والانحراف المعياري لشدة العدّ بعد ثمانية أسابيع وفقاً لمجموعتي العلاج
78	الجدول رقم (16) التوزع التكراري والنسبي لنسبة التحسن لدى أفراد العينة بعد الأسبوع الرابع وفقاً لمجموعتي العلاج
79	الجدول رقم (17) التوزع التكراري والنسبي لنسبة التحسن لدى أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج
82	الجدول رقم (18) التوزع التكراري والنسبي لنسبة التحسن لدى أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة أ GROUP A
83	الجدول رقم (19) التوزع التكراري والنسبي لنسبة التحسن لدى أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة ب GROUP B
85	الجدول رقم (20) التوزع التكراري والنسبي لنسبة التحسن لدى أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج والجنس
87	الجدول رقم (21) توزع التأثيرات الجانبية للعلاج خلال فترة المعالجة على مجموعتي العلاج أ و ب
89	الجدول رقم (22) التوزع التكراري والنسبي لنتائج الآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج
91	الجدول رقم (23) التوزع التكراري والنسبي لنتائج النكس وفقاً لمجموعتي العلاج
96	الجدول رقم (24) مقارنة مع الدراسات العالمية

فهرس الصور

- 21 الصورة رقم (1): عدّ غير التهابي.
- 22 الصورة رقم (2): زؤانات مغلقة.
- 22 الصورة رقم (3): زؤانات مفتوحة.
- 23 الصورة رقم (4): عدّ شائع متوسط لشديد.
- 23 الصورة رقم (5): عدّ شائع متوسط الدرجة.
- 23 الصورة رقم (6): عدّ متوسط لشديد.
- 23 الصورة رقم (7): عدّ كيسي عقيدي شديد.
- 24 الصورة رقم (8): فرط تصبغ تالي للالتهاب بعد شفاء آفات العدّ.
- 24 الصورة رقم (9): التندّب التالي بعد شفاء آفات العدّ.
- 25 الصورة رقم (10): عدّ الوليد (البثار الرأسي الطفلي عند الوليد).
- 26 الصورة رقم (11): عدّ الرضيع.
- 28 الصورة رقم (12): عدّ مكبّب على الظهر.
- 29 الصورة رقم (13): عدّ خاطف.
- 30 الصورة رقم (14): وذمة وجه صلابيّة في سياق العدّ الشائع.
- 31 الصورة رقم (15): عدّ تسحّجي على الجبهة.
- 35 الصورة رقم (16): اندفاع عدّي الشكل بسبب جرعات عالية من الديكساميتازون.
- 35 الصورة رقم (17): اندفاع عدّي الشكل بعد استخدام مثبّطات عامل النّمو البشريّ.
- 36 صورة رقم (18): عدّ محرّض دوائياً بعد استخدام الإيزونيازيد.
- 39 الصورة رقم (19): التّشريح المرضيّ لآفة زؤانيّة ملتهبة.
- 50 الصورة رقم (20): بنية الروكسيثرومايسين والإريثرومايسين.

فهرس الأشكال التّوضيحية

فهرس المخططات البيانية

- المخطط البياني رقم (1) التوزع النسبي حسب نوع العلاج: 68
- المخطط البياني رقم (2) توزع الذكور والإناث في العينة المدروسة: 69
- المخطط البياني رقم (3) التوزع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج: 69
- المخطط البياني رقم (4) متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج: 70
- المخطط البياني رقم (5) متوسط مدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج: 71
- المخطط البياني رقم (6) متوسط مدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج: 72
- المخطط البياني رقم (7) متوسط شدة العد بعد الأسبوع الرابع MASI I وفقاً لمجموعتي العلاج: 74
- المخطط البياني رقم (8) انخفاض متوسط معيار شدة العد MASI بين بداية العلاج ونهايته: 76
- المخطط البياني رقم (9) متوسط شدة العد بعد الأسبوع الثامن MASI II وفقاً لمجموعتي العلاج: 77
- المخطط البياني رقم (10) التوزع النسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الرابع وفقاً لمجموعتي العلاج: 79
- المخطط البياني رقم (11) التوزع النسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج: 80
- المخطط البياني رقم (12) التوزع النسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة أ: 82
- المخطط البياني رقم (13) التوزع النسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة ب: 83
- المخطط البياني رقم (14) التوزع النسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج والجنس: 85
- المخطط البياني رقم (15) مقارنة تطوّر تأثيرات جانبية للدواء بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة: 88
- المخطط البياني رقم (16) التوزع النسبي لنتائج الآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج: 89
- المخطط البياني رقم (17) التوزع النسبي لنتائج نكس وفقاً لمجموعتي العلاج: 91

الملخص باللغة العربية

هدف البحث:

مقارنة فعالية الروكسيثرومايسين الفموي جرعة 300 ملغ مقسمة على جرعتين يومياً لمدة شهرين مقابل الأزيثرومايسين الفموي جرعة 500 ملغ مرة يومياً لـ 3 أيام متتالية من الأسبوع لمدة شهرين في علاج العدّ الالتهابي خفيف الدرجة إلى المتوسط منها، درجة 2 و 3 حسب مقياس IGA لشدة العدّ، ودراسة تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.

طرق البحث:

بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدّخول إلى الدّراسة 61 مريضاً من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزّهرية في جامعة دمشق، وتمّ فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين، حيث عولجت المجموعة الأولى بالروكسيثرومايسين فموياً بجرعة 300 ملغ يومياً مقسمة على جرعتين مع غسول يحوي حمض الصفصاف بنسبة 2% مرة يومياً، والمجموعة الثانية عولجت بالأزيثرومايسين فموياً بجرعة 500 ملغ مرة يومياً لمدة 3 أيام متتالية من كل أسبوع مع غسول يحوي حمض الصفصاف بنسبة 2% مرة يومياً. امتدت فترة العلاج لثمانية أسابيع، وتمت متابعة المرضى خلالها بشكل شهري، وفي كلّ مراجعة قيّمت شدة العدّ وحسب عدد الزّوان والآفات الالتهابية، بالإضافة لتقييم الآثار الجانبية، كما قيّم النّكس بعد شهر من انتهاء العلاج. وقد انقطع التّواصل مع 19 مريض لذا أجريت الدّراسة على بيانات 42 مريضاً.

النتائج:

أبدى الروكسيثرومايسين فعالية في خفض متوسط شدة العدّ بفوارق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. وبتقييم المرضى بنهاية فترة العلاج لم يكن هنالك فارق هامّ إحصائياً بين الروكسيثرومايسين والأزيثرومايسين بالنسبة لمتوسط شدة العدّ بين المجموعتين ($P\text{-Value} = 0.360$)، كما لم يكن هناك فروق مهمّة إحصائياً بالنسبة لدرجة التحسّن عند أفراد العينة الممتلئة بتكرارات (تحسن جيّد-تحسن متوسط-تحسن ضعيف) بين المجموعتين في نهاية العلاج ($P\text{-Value} = 0.867$). أما بالنسبة للآثار الجانبية فقد كانت أكثر تواتراً بمجموعة الأزيثرومايسين بفروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين ($P\text{-Value} = 0.013$). حدث النّكس بنسبة أعلى في مجموعة الأزيثرومايسين 20% مقابل 13.6% في مجموعة الروكسيثرومايسين دون وجود فوارق مهمة إحصائياً بين المجموعتين ($P\text{-Value} = 0.313$).

الاستنتاجات:

يعدّ الروكسيثرومايسين علاجاً فعالاً للعدّ الشائع خفيف الدرجة ومتوسطها حيث حقّق تحسناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائية بشكل مماثل للأزيثرومايسين مع آثار جانبية أقلّ، لذلك يمكن استخدامه كخطّ علاجيّ جهازّي أولّ بالعدّ

الشائع خفيف الدرجة ومتوسطها في حال وجود مضاد استطباب أو عدم تحمل للتراسيكلينات.

الكلمات المفتاحية: عد شائع، روكسيثرومايسين، أزيثرومايسين

الجزء التمهيدى: الإطار العام للبحث

1- المقدمة Introduction:

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

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

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

هناك أدلة تدعم استخدام التتراسيكلينات، المكروليدات، والترميتوبريم سولفاميتكسازول جهازياً في علاج العدّ. [11] تعد التتراسيكلينات من أشيع الصادات استخداماً في علاج العدّ الشائع، وذلك لفعاليتها القوية تجاه جرثومة البروبيونية العدية، بالإضافة لتأثيراتها المضادة للالتهاب، إلا أنّ استخدام التتراسيكلينات المطوّل يتطلّب بعض الحذر بسبب التأثيرات الجانبية المحتملة. [12]

تستخدم المكروليدات وخاصة الأريثرومايسين، الكلاريثرومايسين، الأزيترومايسين، والروكسيثرومايسين بشكل أقل شيوعاً من التتراسيكلينات في علاج العدّ وهي تمتلك خواص مشابهة لها بفعاليتها المضادة لجرثومة البروبيونية العدية والخواص المضادة للعملية الالتهابية. [13] كما تعدّ المكروليدات أكثر تحملاً من التتراسيكلينات عند مرضى العدّ وأقلّ تسبباً للتأثيرات الجانبية. [14,15]

تمتلك المكروليدات تأثيراً تراكمياً مهماً في سوائل الأنسجة الظهارية وخلايا المضيف الدفاعية كالبالعات ومتعدّدات النوى. [16] للمكروليدات تأثيرات جانبية خفيفة لمتوسطة، تتمثّل معظمها بأعراض هضمية من غثيان، إقياء، إسهال، وآلام بطنية والتي غالباً ما تحدث مع استخدام الأريثرومايسين. [17]

يعدّ الأريثرومايسين غير مفضل في علاج العدّ الشائع بسبب قصر نصف عمره في الدم، وبالتالي الحاجة لإعطائه مرّات عدة يومياً مما لا يتناسب مع فترة العلاج الطويلة في العدّ الشائع، بالإضافة لذلك فقد ظهرت سلالات عديدة مقاومة على الأريثرومايسين ناجمة عن الاستعمال المتكرّر والمطوّل له. [18]

الأزيترومايسين هو من الأزليدات، وهو مشتق من الأزيترومايسين، يتميز عنه بنصف عمر طويل وخواص صيدلانية حركية تمكنه من اختراق النسيج، والوصول إلى النسيج الملتهبة بسرعة من الدم بواسطة البالعات والخلايا الناسجة، ويبقى هناك لفترات طويلة بتركيز عالية مقارنة مع المستويات المصلية مما يسمح بإعطائه بجرعات قليلة وأقل تكراراً. [17,19,20] بالإضافة لفعاليته وخواصه الصيدلانية الجيدة يعدّ الأزيترومايسين جيّد التحمّل من المرضى مع آثار جانبية هضمية مقبولة، كل ذلك جعله خياراً مناسباً لعلاج العدّ الشائع الالتهابي، وقد أثبتت فعاليته في علاج العدّ في عدّة دراسات سابقة. [22]

يعدّ الروكسيثرومايسين مشتقاً صناعياً من الأزيترومايسين، يمتاز بكونه ثابتاً في الحمض المعديّ، سهل الامتصاص، ويتوزع بكفاءة في النسيج، يشابه الروكسيثرومايسين الأزيترومايسين بفعاليته المضادة للجراثيم، ولكن يمتاز عنه بنصف عمر أطول مما يسمح بإعطائه بجرعة واحدة أو جرعتين يومياً. [21,23] يمتلك الروكسيثرومايسين فعاليات حيوية متعددة معدّلة للخلايا المناعية التي تؤدي الدور الأساسي في التحسّس والالتهاب. [24] حيث يعدّل من عمل الخلايا المقدّمة للمستضد المتخصصة (خلايا لانغرهانس). [25] كما يضبط إفراز السيتوكينات والجاذبات الكيميائية من الخلايا البشروية [26]

وبالتالي للروكسيثرومايسين فوائد علاجية في العديد من الأمراض الجلدية الالتهابية والمناعية. [27,28,29] نضيف على ذلك امتلاكه خواص فريدة مضادة للأندروجين في الجلد، مما يجعله خياراً مناسباً لعلاج العدّ. [30] هناك دراسات قليلة جداً أثبتت فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العدّ، وهو معتمد كعلاج فعّال للعدّ الالتهابي في اليابان منذ 1999. [21,31,32]

شوهدت دلائل سريرية على ظهور مقاومة جرثومة البروبونية العدية على الصّادات منذ 1976. [33] تختلف نسب المقاومة على الصّادات اختلافاً واسعاً حسب المنطقة الجغرافية، ففي سنة 2010 كانت نسبة مقاومة جراثيم البروبونية العدية على الصّادات 54.8% في هونغ كونغ، مقابل 9% فقط في أستراليا. [34,35] فيما يخصّ الماكروليدات، شوهدت في اليابان والصين والهند والمكسيك مقاومة عالية على الأزيترومايسين والكلاريثرومايسين تفوّقت على نسب المقاومة على الأزيترومايسين. [36-40] حيث بلغت نسبة مقاومة البروبونية العدية على الأزيترومايسين 82% في شمال المكسيك مقابل 5% فقط في مصر. [37,38]

2- هدف البحث Objective:

مقارنة فعالية الروكسيثرومايسين الفموي جرعة 300 ملغ مقسمة على جرعتين يومياً لمدة شهرين مقابل الأزيثرومايسين الفموي جرعة 500 ملغ مرة يومياً لـ 3 أيام متتالية من الأسبوع لمدة شهرين في علاج العد الالتهابي خفيف الدرجة إلى متوسطها، درجة 2 و3 حسب مقياس IGA لشدة العد، ودراسة تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.

3- السؤال البحثي The Research Question:

ما مدى فعالية الروكسيثرومايسين الفموي جرعة 300 ملغ مقسم على جرعتين وأمانه في علاج العد الشائع خفيف الدرجة إلى متوسطها بالمقارنة مع الأزيثرومايسين الفموي جرعة 500 ملغ؟

4- الفرضية البحثية The Research Hypothesis:

فرضية العدم: يعدّ الروكسيثرومايسين مماثلاً بالفعالية للأزيثرومايسين في علاج العد الشائع خفيف الدرجة إلى متوسطها أي لا يوجد فروق مهمة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.

الفرضية البديلة: لا يعدّ الروكسيثرومايسين مماثلاً بالفعالية للأزيثرومايسين في علاج العد الشائع خفيف الدرجة إلى متوسطها أي يوجد فروق مهمة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.

5- أهمية البحث Importance of This Research:

يعدّ العد الشائع من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً التي تتطلب علاجاً مطوّلاً بسبب السّير المزمن والناكس له، إن الاستخدام المطول للصادات بجرعات عالية يثير القلق من تطور مقاومة جرثومية التي قد تتظاهر أحياناً بفشل العلاج. مع انتشار استخدام الصادات الواسع أتت أهمية بحثنا بتحري فعالية الروكسيثرومايسين وأمانه في علاج العد الشائع، لأنه ماكروليد حديث، ومقارنته مع فعالية الأزيثرومايسين ليكون بديلاً مناسباً له في حال تطور أي مقاومة جرثومية عليه.

6- محدوديات البحث Limitations of This Research:

- 1- الدراسة كانت وحيدة المركز.
- 2- قصر مدة الدراسة.
- 3- قصر مدة متابعة المرضى بعد الانتهاء من العلاج.
- 4- صغر حجم العينة

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول: العد الشائع *Acne Vulgaris*:

1- الوبائيات *Epidemiology*:

يشكل العد الشائع عالمياً حوالي 0.3% من الأمراض عامةً و16% من الأمراض الجلدية [41] مع ذروة حدوث خلال فترة المراهقة، حيث يمكن أن يشخص لدى 80% من جميع المراهقين وبالتالي عدّ حالة فيزيولوجية عند هذه الفئة العمرية. [42]

ذروة انتشاره في جميع المجموعات العرقية كانت بأعمار بين 15 - 20 سنة. [43,44] في دراسة أجريت في الولايات المتحدة لتقييم انتشار العد في المجتمع كانت نسبة انتشار العد خلال فترة المراهقة أعلى لدى الذكور، بينما كانت هذه النسبة بعد فترة المراهقة أعلى لدى الإناث. [44] في العقود الأخيرة بالتوافق مع حدوث البلوغ بأعمار أبكر أصبح ظهور العد بأعمار بين 7 - 11 سنة أكثر تواتراً. [45,46]

كما بينت الدراسات أن العد يبدأ بسن أصغر لدى الإناث بالمقارنة مع الذكور، ويتوافق ذلك مع حدوث البلوغ بوقت أبكر لدى الإناث. [47,48] إن دور الوراثة في الآلية الإمراضية للعد لم يتم تحديده بدقة بعد، إن عدد الغدد الزهمية وحجمها وفعاليتها موروثة، وهناك توافق كبير بحدوث العد وشدته بين التوائم المتطابقة. [49] وقد سجلت قصة عائلية إيجابية لدى 62.9 - 78% من مرضى العد الشائع، ويميل العد لدى هؤلاء المرضى لإصابة الجذع وللتندب، بالإضافة لإصابة الذكور بنسبة أعلى. [49,50,51]

2- العوامل المؤهبة *Predisposing factors*:

1-2- العوامل الوراثية *Genetic factors*:

تعدّ القصة العائلية عامل خطر للإصابة بالعدّ، كما أنه يحدث بشكل أبكر عند المرضى مع قصة عائلية إيجابية، بينت الدراسات أن خطر الإصابة لدى أقارب الدرجة الأولى للمريض المصاب بالعدّ أعلى بحوالي أربع إلى خمس مرات بالمقارنة مع الأشخاص غير المصابين. [65,66]

اكتشف ارتباط الجينات بالعدّ عبر دراسات واسعة مرتبطة بالجينوم، بالإضافة لدراسة المورثات المسؤولة عن ترميز سبيل عامل النمو الورمي بيتا، والوسائط الالتهابية الأخرى، ومنظمات استقلاب الأندروجين. [44,46,50,67]

2-2- النظام الغذائي Dietary factors:

ما زالت العلاقة بين النظام الغذائي وتطور العدّ أمراً جدلياً. [67,68] قد بيّنت العديد من الدراسات أنّ تناول الحليب يترافق مع زيادة انتشار العدّ وشدّته. [46,66,69,70] كذلك وثقت دراسات مستقبلية أنّ استخدام المتمّمات الغذائية البروتينية لكمال الأجسام يؤدي لحدوث تفاقم في شدة العدّ عند المرضى، بالإضافة لوجود علاقة بين الحمية عالية السكر وتطور العدّ. [68,71]

بالمقابل ذكر أيضاً في بعض الدراسات أنّ تناول السمك والنظام الغذائي الغني بالخضار والفواكه يمكن أن يقلّل خطر الإصابة بالعدّ ومن شدّته، تعزى هذه التأثيرات إلى وجود الـ omega-3 بالسمك والمحتوى العالي من الألياف بالخضار والفواكه، التي تنقص مستويات عامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF1) Insulin-Like Growth Factor 1 وبالتالي تخفض خطورة حدوث العدّ. [68,72,73]

2-3- مؤشر كتلة الجسم Body mass index:

تقترح الدراسات أنّ ارتفاع مؤشر كتلة الجسم في مرحلة المراهقة يزيد خطر الإصابة بالعدّ وشدّته. [74] ويعود ذلك لارتفاع مستويات سكر الدم والأندروجين لديهم ممّا يحفّز إنتاج الزهم وبالتالي تشكّل العدّ. [75]

2-4- التدخين Smoking:

لا توجد أدلة واضحة حول دور التدخين في انتشار العدّ وشدّته، حيث لم يكن له أي أثر على ظهور العدّ أو شدّته عند المراهقين، لكنّه وجد أنه من الممكن أن يؤهّب لحدوث عدّ زواني لدى النساء البالغات المدخنات باستمرار. [3,72,76]

بالمقابل ذكر في أحد الدراسات أنه قد يكون للنيكوتين دوراً وقائياً في تطور العدّ الالتهابي. [77]

2-5- الدورة الطمثية Menstrual cycle:

يتفاقم العدّ لدى 70% من النساء قبل الدورة الطمثية بيومين إلى سبعة أيام، تلعب التبدلات الهرمونية دوراً مهماً في ذلك، لأن انخفاض الإستروجين عن الطبيعي يؤدي إلى زيادة بمستويات الأندروجين وبالتالي اشتداد العدّ. [78,79]

2-6- الحمل والارضاع Pregnancy and Lactation:

يتحسن العدّ الشائع في بداية الحمل ويسوء في الثلث الثالث بسبب زيادة مستويات الأندروجين. [80]

يساهم ارتفاع مستويات هرمون البرولاكتين خلال فترة الإرضاع بعد الولادة في زيادة الإفراز الزهمي وبالتالي تفاقم العدّ الشائع. [81,82]

2-7- الأشعة فوق البنفسجية Ultra Violet radiation:

يبدى العد عادة تحسناً بأشهر الصيف ، حيث يعتقد أن أشعة الشمس تساهم بتحسّن العدّ بسبب تأثيراتها القاتلة للجراثيم عبر الأشعة فوق البنفسجية. [83,84]

2-8- الشدة النفسية Stress:

تحفز الشدة النفسية إفراز الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر (Corticotropin Releasing Hormone (CRH وبالتالي ارتفاع مستويات الكورتيزول والأندروجين مما يحرض زيادة الإفراز الزهمي وبالتالي اشتداد العدّ. كما يقترح أيضاً أن الشدة النفسية تحث على إفراز ببتيديات عصبية تنشط العمليات الالتهابية بالجلد. [85,86]

2-9- عوامل أخرى Other:

- تساهم الرطوبة ودرجات الحرارة العالية في تفاقم العدّ. [87]
- يمكن لبعض الأدوية أن تحرض العدّ مثل: الستيروئيدات، الليثيوم، مضادات الاختلاج، اليود. [88,89]
- هناك أدلة حديثة تشير إلى دور المكملات الغذائية الحاوية على فيتامين B12 في تحريض العدّ، يعزى ذلك إلى تغيير نسخ فلورا الجلد مما يؤدي إلى زيادة إنتاج البورفورينات قبل الالتهابية من قبل جراثيم البروبونية العدية. [88]
- تساهم بعض مواد التجميل ومنتجات العناية بالشعر في تفاقم العدّ. [90]

3- الآلية المرضية Pathogenesis:

إن العدّ الشائع مرض التهابي مزمن يصيب الوحدة الجريبية الزهميّة، الآلية المرضية للعد الشائع متعددة العوامل، لكن حدّدت 4 عناصر أساسية لتطور العدّ وهي [91,92]:

1- فرط التقرن الجريبي البشري.

2- فرط إفراز الزهم.

3- وجود وفعالية جراثيم البوبونية العدية.

4- الالتهاب.

وبين الشكل رقم (1) الآلية المرضية للعدّ الشائع:



الشكل رقم (1): الآلية المرضية للعد الشائع. [93]

3-1- فرط التقرن الجريبى: Follicular Hyperkeratinization

ينتج عن فرط التقرن الجريبى تشكّل الزوائد المجهرية التي تعدّ طليعة الآفات العدية الواضحة سريريًا. [67] يزداد تكاثر الخلايا الكيراتينية في بشرة القسم العلوي من الجريب الشعري وتحديدًا القسم السفلي من القمع، كما يزداد التصاقها، مما يؤدي لتشكيل سدادة في فوهة الجريب. يتراكم الكيراتين والزهم والبكتيريا تحت هذه السدادة مما يؤدي لتوسع في أعلى الجريب وبالتالي تشكّل الزؤان المجهرى. [93,67]

مازال محرض فرط التكاثُر وازدياد التصاق الخلايا غير معروف، ولكن درست عوامل عدة تساهم في هذا التحريض مثل دور الأندروجينات ونقص حمض اللينوليك Linoleic Acid وزيادة فعالية الإنترلوكين $\alpha 1$ (IL1 α) Interleukin-1 α . [93]

للأندروجينات وخاصة هرمون الـ dihydrotestosterone (DHT) الذي يعد من أقوى الأندروجينات تأثير على الخلايا الكيراتينية في الجريب وتحريض تكاثرها. [93]

يتحوّل الـ dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) إلى (DHT) عبر أنزيم 17β -hydroxysteroid dehydrogenase وأنزيم 5- α -reductase وبالمقارنة مع الخلايا الكيراتينية في البشرة لوحظ أن الخلايا الكيراتينية في الجريب لديها فعالية زائدة لهذين الأنزيمين، وبالتالي زيادة في إنتاج الـ DHT في الأجرية. [93,99,100]

يدعم دور الأندروجينات في الآلية المرضية للعد أن الأشخاص المصابين بانعدام الحساسية الكامل للأندروجين لا يتطور لديهم العد. [99]

قد يكون للإنترلوكين 1 (IL1) Interleukin-1 دوراً مشاركاً في تحريض فرط التكاثُر الجريبى حيث تزيد فعالية IL1 α حول الجريبات غير المصابة لدى مرضى العد وتحفّز فرط تكاثر الخلايا الكيراتينية الجريبية. [95]

يحث $IL1\alpha$ المفرز من قبل الخلايا الكيراتينية أرومات الليف لإفراز عامل نمو الخلية الليفية FGF7 الذي ينبّه تكاثر الخلايا الكيراتينية المتواسط بمستقبل FGFR2b [96]. بالمقابل تثبّط مناهضات مستقبلات الـ $IL1$ تشكّل الزؤانات المجهرية مما يدعم دوره في الآلية الإمراضية للعدّ. [97] يتدخل أيضاً حمض اللينوليك Linoleic Acid في تنظيم فرط التكاثر الجريبي، لأن نقص مستوياته الطبيعية يؤدي إلى زيادة في تكاثر الخلايا وإطلاق السيتوكينات قبل الالتهابية. [93] تنقص مستويات حمض اللينوليك Linoleic Acid عند الأشخاص المصابين بالعدّ وتعود مستوياته للطبيعي بعد العلاج الناجح بالأيزوترتينوين. [94] وقد اقترح أن حمض اللينوليك يفرز بكميات طبيعية عند المرضى ولكنه يتعرّض للتمديد بسبب زيادة كمية الزهم المفرزة عند مرضى العدّ الشائع. [98]

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

يعدّ فرط الإفراز الزهمي واحداً من العوامل الأساسية في إمراضية العدّ. [101] يتكوّن الزهم بشكل أساسي من شحوم ثلاثية بالإضافة إلى سكوالين وأسترات شمعية وكولسترول حرّ وأسترات الكولسترول وحموض دسمة حرّة. [102] يتشابه التركيب الإجمالي للزهم عند الأشخاص الطبيعيين والمصابين بالعدّ، ولكن الأشخاص المصابين بالعدّ لديهم معدل إفراز أعلى للزهم مع ميله لاحتواء مستويات أعلى من الحموض الدسمة غير المشبعة مثل السكوالين Squalene ومستويات أقل من حمض اللينوليك linoleic acid. كما تبين أنّ معدل إفراز الزهم لدى مرضى العدّ يتناسب مع شدة المظاهر السريرية. [103,104]

تؤدي الشحوم الثلاثية الموجودة بالزهم دوراً مهماً بالآلية العدّ، حيث تتفكّك إلى حموض دسمة حرّة بواسطة جراثيم البروبيونية العذية الموجودة بالوحدة الجريبية الزهمية. وتحرّض هذه الحموض الدسمة الحرّة بدورها تجمع واستعمار جراثيم البروبيونية العذية وحدث التهاب. [105]

يتمّ التحكم بفعالية الغدد الزهمية بشكل أساسي بواسطة الأندروجينات، والتي تحتّ على تكاثر الخلية الزهمية وتمايزها، بالإضافة إلى تحفيز إفراز الزهم. [105] وبيّنت إحدى الدراسات أنّ مستويات أندروجين المصل كانت أعلى لدى المصابين بالعدّ بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين على الرغم من أنّها كانت ضمن المعدل الطبيعي لدى المجموعتين. [106]

تنتج معظم الأندروجينات الجوّالة بالدوران من الأقناد وغدة الكظر، كما تنتج محلياً بالوحدة الجريبية الزهمية ضمن الغدة الزهمية انطلاقاً من الهرمون الكظري DHEAS عبر تأثير أنزيمات استقلاب الأندروجين مثل أنزيم 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) وأنزيم 17β -HSD بالإضافة لأنزيم 5-a-reductase. [107]

يعدّ الـ DHT الأندروجين الرئيسي في عملية إنتاج الزهم، حيث يملك الـ DHT إلفة أكبر بخمس مرات من التستوسترون تجاه مستقبلات الأندروجين في الغدد الزهمية. [108]

يبدأ تأثير الأندروجين على الغدة الزمّية أثناء فترة الوليد، فمنذ الولادة وحتى عمر 6-12 شهراً يكون لدى الرضع الذكور مستوى عالٍ من الهرمون الملوتن LH والذي يحرض الخصية على إنتاج التستوسترون. كما يُظهر الرضع الذكور والإناث مستويات مرتفعة من DHEA و DHEAS بشكل تالٍ لوجود منطقة جنينية ضخمة منتجة للأندروجين في غدة الكظر والتي تتراجع خلال السنة الأولى من الحياة.[67]

يتناقص الإنتاج الخصيوي والكظري للأندروجين بعد السنة الأولى من الحياة ويبقى بمستوياته الدنيا حتى حدوث البلوغ الكظري adrenarche والذي يكون بشكل نموذجي بعمر 7-8 سنوات. ومع بداية حدوث البلوغ الكظري adrenarche تبدأ مستويات DHEAS الجوّالة بالدوران بالارتفاع بسبب إنتاجه من الغدة الكظرية، ويشكّل هذا الهرمون طليعة لاصطناع اندروجينات أكثر قوة ضمن الغدة الزمّية، ويترافق ارتفاع مستوياته بالمصل مع زيادة إنتاج الزهم والتطور البدني للعدّ الزواني.[109]

إنّ دور الاستروجين في تعديل إنتاج الزهم غير محدّد ، وتتضمن الآليات التي يعمل بها الاستروجين:[110]

- 1- معاكسة عمل الأندروجين ضمن الغدة الزمّية بشكل مباشر.
- 2- تثبيط إنتاج الأندروجينات من قبل الأقناد عبر آلية التّقييم الرّاجع السّلبّي بسبب تثبيط إفراز موجّهات الغدد التّناسليّة من قبل النّخامى.
- 3- تنظيم الجينات الكابحة لنمو الغدة الزمّية أو إنتاج الليبيدات.

وقد بيّنت إحدى الدّراسات أنّ مستويات الاستروجين بالمصل لدى مرضى العدّ كانت منخفضة بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. كما يمكن أن يتفاقم العدّ عندما ينخفض مستوى الاستروجين لدى المرأة كما يحدث قبل بداية الدّورة الشهرية.[107]

وتبيّن أنّ إعطاء الاستروجين جهازياً بكمية كافية ينقص إنتاج الزهم.[111] إلّا أنّ الجرعة المطلوبة أعلى من الجرعة المطلوبة لمنع الإباضة، وبالتالي زيادة خطورة مناعات الحمل الفمويّة من خثار وغيرها، لكن يستجيب العدّ عادة للعلاج بجرعات منخفضة من مناعات الحمل الفمويّة الحاوية على 20-50 مكغ من الإيتينيل إستراديول أو الشّكل المُوسّتر منه لأنّ كبّح الإباضة بحد ذاته يثبّط إنتاج الأندروجين المبيضي.[67]

أمّا بالنسبة لتأثير البروجسترون على الغدد الزمّية فهو محط جدل، لكن تبين أنّ مستويات البروجسترون بالمصل لدى مرضى العدّ أعلى بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. كما أنّ إعطاء البروجسترون جهازياً يمكن أن يسبّب العدّ، وعندما أعطي لنساء كبار بالسّن أدّى لزيادة إفراز الزهم لديهم.[107]

كما يلعب الهرمون المفرز لموجّهة قشر الكظر (CRH) دوراً في إفراز الزهم لأنّ له مستقبلات على عدد كبير من الخلايا بما فيها الخلايا الزمّية، ويزداد استجابة للتوتر.[112]

وقد تبين أيضاً وجود علاقة بين مستويات العامل الشّبّيه بالأنسولين IGF1 بالمصل وإفراز الزهم، حيث يقوم بتحفيز أنزيم 5-a-reductase واصطناع الأندروجين من الكظر والأقناد بالإضافة إلى أنّه يحفّز تكاثر الخلايا الزمّية وإفراز الزهم.[107]

ترتفع مستويات IGF1 خلال فترة البلوغ نتيجة زيادة إفراز هرمون النمو، [113] ولوحظ أن أعلى معدل حدوث للعد يحدث عندما تصل مستويات IGF1 بالمصل للذروة، كما بينت إحدى الدراسات أن النساء البالغات المصابات بالعد كانت لديهن مستويات عالية من IGF1 بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. [114]

وبالنسبة لهرمون الأنسولين فهو يزيد أيضاً إنتاج الزهم من الغدد الزهمية، حيث يحدث على إفراز IGF1 الكبدي ويضخم كلا الهرمونين التأثير التحفيزي لهرمون النمو GH على الخلايا الزهمية، [113] كما تزيد المقاومة على الأنسولين مشعر الأندروجين الحر، وذلك بسبب نقصان مستويات الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية. ويدعم دور الأنسولين في تطور العد الانتشار العالي للعد لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات التي تترافق مع المقاومة على الأنسولين وفرط الأندروجين. [107]

كما حددت الأبحاث الجزيئية الحديثة ثلاث مستقبلات على الغدة الزهمية تتفعل بواسطة مواد من القوات اليومية وتساعد بتنظيم عملية إنتاج الزهم، [115] وتشمل:

1. مستقبل عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF1 والذي يحرض بواسطة السكر. [116]
2. مستقبلات تفعيل تكاثر الجسيم البيروكسي (PPAR α , β and γ) والتي تحرض بواسطة الحموض الدسمة الحرة والكوليسترول. [117]
3. مستقبل الليبتين leptin والذي يحرض بالدسم. حيث يفرز الليبتين من الخلايا الشحمية وهو مسؤول عن تصنيع القطيرات الشحمية ضمن الخلية الزهمية، وتبين حديثاً أنه يحرض إفراز الأنزيمات والستيوكينات قبل التهابية IL-6, IL-8. [118]

3-3- جراثيم البروبيونية العدية *Propionibacterium acnes*:

جراثيم الـ *Cutibacterium acnes* المعروفة سابقاً بالبروبيونية العدية *Propionibacterium acnes* هي عصيات إيجابية الغرام لاهوائية أو أليفة للوسط قليل الهواء، كما تعد الجرثوم المسيطر بمناطق الجلد الزهمي لدى الإنسان، وتتوضع عميقاً ضمن الوحدة الجريبية الزهمية، بالإضافة إلى أنها تنتج البورفيرينات وخاصة الكوبروبورفيرين من النمط الثالث والذي يتألق بمصباح وود. [67]

بينت الدراسات زيادة عدد جراثيم البروبيونية العدية على جلد الوجه لدى المرضى المصابين بالعد بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعيين، ولكن لا توجد علاقة بين كثافة هذه الجراثيم وشدة العد سريرياً. [119,120]

افتراض وجود اختلاف بإمراضية أنماط معينة من البروبيونية العدية واستجابة المضيف لها، فبالمقارنة بين فلورا جلد وجه المصابين بالعد وغير المصابين لوحظ تواجد أنماط ريبية معينة من البروبيونية العدية (النمط 4 و 5) بشكل أكثر تواتراً عند المرضى المصابين بالعد، مما يقترح أن هذه السلالات إما أن تكون أكثر قدرة على إحداث العد أو أنها متكيفة بشكل أفضل للعيش في بيئة العد. [93,121]

تلعب البروبيونية العدية دوراً مهماً بالآلية الإمراضية للعد الشائع عبر تحريض استجابة التهابية لدى المضيف بآليات متنوعة، حيث يحوي جدارها الخلوي على مستضد من الكربوهيدرات يحرض تشكل الأضداد والتي تعزز بدورها

الاستجابة الالتهابية عن طريق تفعيل المتممة، والمرضى المصابون بعد شديد لديهم مستويات أعلى من الأضداد، كما يمكن أن تحفز البروبيونية العدية التهاب عبر تحريض رد فعل مفرط الحساسية من النمط المتأخر، بالإضافة لكونها تنتج بروتينات خارج خلوية مثل الليباز والبروتياز والهيالورنيديز، وعوامل جذب كيميائية وأنزيمات، مما يساهم في تمزق الزؤان وتحريض الخلايا الالتهابية والخلايا الكيراتينية لإنتاج الوسائط قبل الالتهابية و الجذور الأوكسجينية الحرة. [67,122,123]

كما أن للتفاعلات بين جراثيم البروبيونية العدية وجهاز المناعة الفطرية بالجلد دوراً مهماً بإمراضية العد، وذلك عبر Toll Like Receptor (TLRs) التي تمثل مستقبلات عابرة للغشاء تتواسط التعرف على العوامل المرضية من قبل الخلايا المناعية والخلايا الكيراتينية. ويعد النمط الثاني من هذه المستقبلات TLR2 أهم نمط بإمراضية العد حيث يتعرف على الليبوبروتين والبيتيدوغليكان بالإضافة إلى CAMP factor 1 المنتج من قبل السلالات الالتهابية لجراثيم البروبيونية العدية، وقد وجدت TLR2 على سطح البالعات الكبيرة المحيطة بالجريات كما تبين أن البروبيونية العدية تزيد التعبير عن TLR2 و TLR4 على سطح الخلايا الكيراتينية. [3,124,125]

تقوم جراثيم البروبيونية العدية بتنفيذ TLR2 على سطح الوحيدات والعدلات مما يؤدي إلى إطلاق الوسائط ماقبل الالتهابية مثل IL-1a، IL-8، IL-12، TNFα. ويؤدي IL-8 بدوره إلى جذب العدلات وإطلاق أنزيمات الجسيمات الحالة وبالتالي تحطم الظهارة الجريبية، بينما يحرض IL-12 استجابة TH1. [67,126,127]

وقد بينت الدراسات الحديثة أن البروبيونية العدية تحرض استجابة TH17 في الآفات العدية، مما يقترح أهدافاً علاجية جديدة تستهدف سبيل TH17. [128]

تملك الحموض الدسمة الحرة الموجودة بالزهم خصائص مضادة للجراثيم بشكل مباشر، بالإضافة إلى أنها تحفز التعبير عن الببتيدات المضادة للجراثيم مثل human B-defensin (hBD)-2 بالخلايا. [129]

3-4 - الالتهاب Inflammation:

على الرغم من التقدم الكبير في فهم الآلية الالتهابية في العد الشائع مازالت هناك بعض التساؤلات فيما يتعلق بالالتهاب خلال تطور الآفات العدية. [67]

عندما يتمزق الجريب المتورط بالعد ينطرح الكيراتين والزهم وجراثيم البروبيونية العدية والحطام الخلوي في الأدمة المحيطة وبالتالي يحدث ارتكاس التهابي، لكن بينت الدراسات أن الالتهاب يحدث أيضاً بمرحلة باكراً من تشكل العد، حيث لوحظ زيادة عدد الخلايا التائية CD4+ وارتفاع مستويات IL-1 بالمناطق حول الجريبية قبل عملية فرط التقرن الجريبية. [95]

يساعد نمط الاستجابة الالتهابية بتحديد نوع الآفة السريرية المشاهد، فعندما تسيطر العدلات (نموذجياً بالآفات الباكراً) يحدث التقيح وتشكل البثرات، حيث تحرض العدلات الاستجابة الالتهابية عبر إطلاق أنزيمات الجسيمات الحالة وتحريض الجذور الأوكسجينية الحرة. بينما يؤدي تدفق اللعوايات (بشكل رئيسي الخلايا التائية المساعدة) والخلايا العرطلة نمط جسم أجنبي والعدلات إلى تشكل حطاطات التهابية وعقيدات وكيسات. [67,130,131]

كذلك يؤدي نمط الاستجابة الالتهابية دوراً في تطوّر التندّب، لأنّ الالتهاب المبكر غير النوعي يؤدي إلى تندّب أقل من ذلك الذي ينتج عن الاستجابة الالتهابية النوعية المتأخّرة. [132]

4-التظاهرات السريرية Clinical manifestations:

ينشأ العدّ الشائع عادة في المناطق التي تحوي غدد زهميّة مكتملة التطوّر، في الوجه والظهر والقسم العلوي للصدر. [67]

بالرغم من الدلائل على وجود الالتهاب في المراحل الأولى من تشكّل الزؤان، إلّا أن العدّ يقسم من الناحية السريرية إلى عدّ التهابي وغير التهابي. [67,133]

يتمثّل العدّ غير الالتهابي بالزؤان الذي قد يكون مفتوحاً أو مغلقاً كما في الصورة رقم (1). الزؤانات المغلقة أو الرؤوس البيضاء هي حطاطات بلون الجلد صغيرة الحجم عادة بحجم 1 ملم ليس لها فوهة جريبية ولا تترافق مع حمى، قد نلجأ للجلد لكشفها أو قد نحتاج لتمطيط الجلد لرؤيتها بشكل أوضح. تبين الصورة رقم (2) الزؤانات المغلقة. بينما يتميّز الزؤان المفتوح أو الرؤوس السوداء بوجود فوهة جريبية متوسّعة مليئة بالكيراتين، ويعود اللون



الأسود غالباً لتوضع الميلانين وأكسدة الليبيدات داخل الحطام الخلوي كما تبين الصورة رقم (3). [67]

صورة رقم (1) عدّ غير التهابي (زؤانات مفتوحة ومغلقة) A: على الخد B: على الجبهة [67]



صورة رقم (2) زؤانات مغلقة [93]

صورة رقم (3) زؤانات مفتوحة [93]

يتمثل العدّ الالتهابي بالحطاطات الالتهابية الصغيرة والبثرات والعقيدات الكبيرة وذلك تبعاً لدرجة الالتهاب في الأدمة. [93]

هناك تفاوت كبير بشدّة الآفات بين الأفراد كما توضّح الصور (4-7). يتراوح قطر الحطاطات الحمّاميّة بشكل نموذجيّ بين 1 إلى 5 ملم، بينما تميل البثرات لأن تكون تقريباً متساوية الأحجام، تمثلّ البثرات بمادّة قيحيّة بيضاء وجراثيم فلورا الجلد بما فيها جراثيم البروبونية العديّة. مع زيادة شدّة الآفات تتشكّل العقيدات، وتصبح ملتهبة بشدّة وجاسئة وممضّة. بينما تكون الكيسات العديّة الكاذبة أكثر عمقا، وتحوي على مزيج من قيق وسائل مصلي. في

الحالات الشديدة من العدّ العقيديّ الكيسيّ تلتحم هذه الآفات لتشكّل لويحات كبيرة ملتهبة، والتي يمكن أن تتشكل ضمنها مسارات لجيوب نازّة. [67]



صورة رقم (4) عد حطاطي بثري متوسط الشدة.
صورة رقم (5) عدّ شائع متوسط الدرجة.

صورة رقم (5) عد متوسط لشديد. [67]
صورة رقم (4) عدّ شائع متوسط لشديد. [67]



صورة رقم (6) عدّ متوسط لشديد. [67]

صورة رقم (7) عدّ كيسي عقيدي شديد. [67]

تعدّ الحكّة عرضاً نادراً للعدّ وربما ترتبط بإفراز مركّبات شبيهة بالهستامين من جراثيم البروبيونيّة العدّيّة.[3]. ويشاهد فرط التّصبغ التّالي للالتهاب بشكل أكثر شيوعاً لدى المرضى ذوي النّمط الدّاكن كما توضّح الصّورة رقم (8).[3,67]

غالباً تستمر الحمّامي وفرط التّصبغ التّالي بعد شفاء الآفات الالتهابيّة، وتشكل مشكلة جمالية للمريض، تتراجع عادة التبدلات التصبغيّة خلال أشهر عدّة في حال السّيطرة على العدّ، إلّا أنّها يمكن أن تكون دائمة في بعض الأحيان.[3,67]



الصورة رقم (8) فرط تصبغ تالي للالتهاب بعد شفاء آفات العدّ. [67]

يعدّ العلاج الباكر للعدّ ضرورياً للوقاية من النّشوهات الدّائمة النّاجمة عن التّندّب كما في الصورة رقم (9).[67]



الصورة رقم (9) الندب التالي بعد شفاء آفات العد. [67]

صنفت الندبات الضمورية التالية للعد الشائع إلى ثلاثة أنماط أساسية اعتماداً على الحجم والشكل: [134]

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

بالإضافة للندبات الضمورية يمكن أن تتشكل ندبات ضخامية وجدرات، حيث تمتد الجدرات خارج نطاق منطقة الالتهاب الأصلية، وتكون أكثر شيوعاً على الجذع، بينما تكون الندبات الضخامية محدودة بمنطقة الالتهاب. [3]

5- أنماط العد Acne variants:

5-1- عد الوليد Neonatal Acne:

ويعرف بالبتار الرأسي عند الوليد neonatal cephalic pustulosis. يتطور عد الوليد عند أكثر من 20% من ولدان الأصحاء بعمر أسبوعين تقريباً، ويترجع بشكل عفوي خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحياة. يتظاهر على

شكل حطاطات وبثرات صغيرة غالباً على الخدين والجبهة والأجفان والذقن، كما توضح الصورة رقم (10) دون تشكّل الزؤانات، كما يمكن في بعض الحالات أن يصيب العنق وأعلى الجذع. [67]

اقترح أنّ الملاسيزية (furfura, symphotialis) تلعب دوراً بالآلية الإمراضية، ويدعم ذلك الاستجابة السريرية للمعالجة بالإيميدازولات الموضعية (كريم كيتوكونازول 2%) كما يعتقد أن زيادة إفراز الزهم يشارك في إمراضية عدّ الوليد، يدعم ذلك طبيعة عدّ الوليد العابرة وقصر فترته بما يتوافق مع زيادة إفراز الزهم من الغدد الزهمية الفعالة عند الوليد ثم التناقص الجوهري لإفراز الزهم بعد أشهر الحياة الأولى. [67,135]



صورة رقم (10) عدّ الوليد (البثر الرأسي الطفلي عند الوليد). [67]

5-2- عدّ الرضيع Infantile Acne:

يتظاهر نموذجياً بشكل بدنيّ بعمر 2-12 شهر، [136] وتسيطر فيه الزؤانات عكس عدّ الوليد، كما هو واضح في الصورة رقم (11)، تظهر أحياناً عقيدات عميقة قبيحية، ويمكن أن تتطور ندوب نقطية عند حوالي نصف المرضى. [67,137]

يتراجع عدّ الرضيع عادة خلال 6-18 شهر، ويبقى كامناً حتى فترة البلوغ. [67] يعزى إلى ارتفاع مستويات الأندروجين بهذه المرحلة من التطور، وذلك نتيجة ارتفاع الهرمون الملوتن LH والذي يحرض إنتاج التستوستيرون الخصيوي لدى الرضع الذكور خلال أول 6-12 شهر من الحياة، بالإضافة لارتفاع



DHEA الكظريّ لدى الرّضع من الجنسين، ثمّ تتخفض مستويات الأندروجين بعد السنّة إلى حين حدوث البلوغ الكظريّ adrenarche [67].

ينصح بتقييم علامات فرط الأندروجين أو البلوغ المبكر أو اضطرابات النمو عند هؤلاء الرّضع [67] وهم أعلى خطورة لتطوّر عدّ شديد بعمر المراهقة [136].

صورة رقم (11) عدّ الرضيع (A) زؤانات مفتوحة. (B) حطاطات وبثرات. [67]

تعدّ الرّيتينويدات الموضعيّة والبنزويل بيروكسيد الخطّ الأوّل للعلاج، كما يمكن أن تفيد الصّادات الفمويّة (مثل الأزيثرومايسين والإريثرومايسين) بحال وجود مركّب التهابيّ أكثر شدّة [67] وقد يكون إعطاء الإيزوترتينوين فعّالاً بالحالات المعنّدة أو بحال وجود آفات عقيدية كيسية [138].

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

يتظاهر بين السنّة الأولى وحتى السّادسة أو السّابعة من العمر [136] ويعدّ تطوّر العدّ غير شائع بهذه الفترة لأنّ إنتاج الأندروجين يكون كامناً خلالها، لذلك يجب أن يؤخذ بعين الحسبان إمكانيّة وجود حالة أساسيّة من فرط الأندروجين مثل البلوغ الكظريّ المبكر أو فرط تنسّج الكظر الخلقيّ أو وجود ورم مفرز للأندروجين. كما يجب أخذ قصّة مرضيّة مفصّلة وإجراء فحص سريريّ شامل لتقييم علامات فرط الأندروجين، وعند وجود أيّ اضطراب يجب إجراء تقييم غذيّ كامل [139].

بالنسبة لعلاج عدّ منتصف الطّفولة فهو مشابه لعلاج عدّ الرّضيع [67].

5-4- العدّ قبل سن المراهقة Preadolescent Acne:

يتطوّر العدّ لدى الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 7 أو 8 سنوات إلى 11 سنة بشكل شائع، ويظهر غالباً قبل العلامات الأخرى للبلوغ [136].
يميل العدّ قبل سن المراهقة لأن يكون زؤانيّ بالدرجة الأولى وهو يفضّل الجبهة ومنتصف الوجه، وعندما يكون شديداً بشكل غير اعتياديّ أو مرافقاً للعلامات الأخرى لفرط الأندروجين يجب نفي متلازمة المبيض عديد الكيسات والاضطرابات الغديّة الأخرى. علاجه مشابه لعلاج العدّ عند المراهقين ولكن يجب تجنّب التتراسايكلين عند الأطفال بعمر أقل من 8 سنوات [67].

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

يعدّ العدّ الالتهابيّ بعد سن 25 عام أكثر شيوعاً لدى النساء، ويمكن أن يترافق مع مستويات عالية من الشدّة النفسيّة. [140] ويتظاهر لدى غالبية النساء المصابات بخليط من الآفات الزؤانيّة والالتهابيّة، ويصيب مناطق مختلفة من الوجه، وبشكل أساسي منطقة الفك السفليّ حيث تصاب عند 80% من النساء المصابات [67,141] إن 50% من المصابات ذكروا استمرار العدّ لديهم من المراهقة لبعء البلوغ، ويعدّ اشتداد العدّ قبل الطمث أمراً شائعاً، [142] ولكن حوالي 20% فقط من النساء المصابات يعانين من عدم انتظام الدّورة الطمثيّة، وتكون لدى أكثر من 30% من النساء بالمجموعة الأخيرة العلامات الأخرى لفرط الأندروجين، مثل: الشّعرايّة، والحاصّة الأندروجينيّة. [67]

كما وصف شكل من العدّ عند البالغين يتظاهر بآفات زؤانيّة غالباً، ويرتبط بشكل كبير مع التدخين. [143]

5-6- العدّ المكبّب *Acne conglobata*:

العدّ المكبّب هو نمط شديد ونادر من العدّ، يكون عادة ذا بدء مفاجئ، لكن دون أعراض أو تظاهرات جهازيّة. [67] يتطوّر عادة بالأعمار بين 18-30 سنة، ويستمر بشكل نموذجيّ حتّى العقد الرابع من الحياة. ولا يزال السبب الأساسيّ لحدوثه غير معروفاً. يتظاهر بآفات زؤانيّة متعدّدة، تكون غالباً على شكل مجموعات، بالإضافة لحطاطات التهابيّة وبثرات وعقيدات مؤلمة وكيسات وخراجات متّصلة وجيوب نازّة، ويكون شفاء الآفات بطيئاً، ويترافق مع تنّدب مشوّه حيث تعدّ الندبات الضموريّة والضخاميّة من المظاهر الشائعة أيضاً، يتوضع نموذجياً على الجذع والأطراف العلويّة ويمتدّ غالباً إلى الإليتين كما تظهر الصّورة رقم (12). [3]

يعدّ هذا النمط المعدّ جزءاً من رباعيّة الانسداد الجريبيّ والتي تشمل التهاب الهلل المسلخ للفروة *dissecting cellulitis of the scalp* و التهاب الغدد العرقية المقيح *hidradenitis suppurativa* والكيسات الشعريّة *pilonidal sinus* بالإضافة للعدّ المكبّب.

قد يحدث في سياق العديد من المتلازمات الوراثيّة مثل متلازمة PAPA والتي تتضمن التهاب المفاصل القيجيّ العقيم وتقيح الجلد المواتيّ والعدّ المكبّب، وهي تنتج عن طفرات في *PSTPIP1*. [144] عزلت هذه الطفرات أيضاً بمتلازمة PAPASH، والتي تتظاهر بالتهاب المفاصل القيجيّ العقيم وتقيح الجلد المواتيّ والعدّ المكبّب والتهاب الغدد العرقية المقيح، ولكن لم تعزل هذه الطفرات بمتلازمة PASH والتي تشمل تقيح الجلد المواتيّ والعدّ والتهاب الغدد العرقية



المقيح. [145,146] و يترافق أيضاً مع متلازمة SAPHO والتي تتضمن التهاب زليل Synovitis وعدّ Acne وبثر Pustulosis وفرط تعظم Hyperostosis والتهاب عظم Ostitis. [146] إضافة لذلك قد يكون هناك ارتباط بين العدّ الكيسي العقيدي وأدواء الأمعاء الالتهابية. [148]

الصورة رقم (12) عدّ مكبّب على الظهر [3]

5-7- العدّ الخاطف Acne fluminans:

يعدّ الشكل الأشد من العدّ، ويتميّز بتطوّر مفاجئ لآفات عدّية قيحية وعقيدية بالتّرافق مع أعراض جهازية غالباً. ويصيب بشكل أساسي الذكور بأعمار تتراوح بين 13-16 سنة، وذكرت حالات نادرة لدى الإناث. كما يسبق لدى معظم المرضى بعدّ خفيف أو متوسط الشدّة لمدة سنتين وسطيّاً، ثم تتطور فجأة أعداد كبيرة من الزؤانات المجهرية التي تصبح ملتهبة بشدة، وتتجمع بشكل سريع لتشكل لويحات هشة نازة مؤلمة مع جلبات دموية. [67,149]

يصاب الوجه والعنق والجذع والسّاعدان كما تميل الآفات للتقرّح وتؤدّي لتندّب شديد. تكون الآفات الزؤانية نادرة كما تظهر الصّورة رقم (13)، وقد توجد آفات شبيهة بالحبيبوم المقيح. قد تترافق الآفات الجلدية مع آفات انحلالية عظمية، يعد عظم القص والترقوة أشيع العظام إصابة، يتبعها الكاحل والفخذ والمفصل العجزي الحرقفي. [67]



الصورة رقم (13) عدّ خاطف [67]

تظهر الأعراض والعلامات الجهازية لدى معظم المرضى، وهي تتضمن: حمى، ألم عضلي ومفصلي، ضخامة كبدية طحالية، تعب شديد، نقص وزن. [67,149]

كما سجل ترافق العد الخاطف مع الحمى العقدة، [151] ومتلازمة SAPHO، [152] ومتلازمة PAPA. [153] تتنوع الموجودات المخبرية وتشمل: زيادة الكريات البيض، ارتفاع ESR، فقر دم، بيلة بروتينية وبيلة دموية مجهرية. [3,67,149]

لا تزال الآلية الإمراضية للعد الخاطف غير واضحة، وقد اقترحت العديد من الأسباب، منها: الاستعداد الوراثي، والأسباب المناعية، حيث اقترحت إحدى النظريات أنه مرض مناعي ذاتي، حيث تبين وجود رد فعل مفرط الحساسية من النمط الثالث والرابع تجاه مستضدات البروبيونية العدية، ويدعم ذلك الاستجابة السريعة على الستيروئيدات الجهازية والترافق مع أمراض مناعية أخرى، بالإضافة لارتفاع مستويات غاما غلوبولين وانخفاض مستويات المتممة لدى بعض المرضى. [3,149,150]

يتضمن العلاج الموصى به للعد الخاطف: البريدنيزون بجرعة 0.5-1 ملغ/كغ/يوم كمعالجة وحيدة لمدة 2-4 أسبوع، ثم يتبع بالبدا بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوين (0.1 ملغ/كغ/يوم). وبعد أن يهجع الالتهاب الحاد (بعد 4 أسابيع على الأقل من المشاركة) يمكن زيادة جرعة الإيزوتريتينوين ببطء وتخفيض جرعة البريدنيزون بشكل تدريجي خلال فترة 1-2 شهر. تتضمن الخيارات العلاجية الإضافية الستيروئيدات الموضعية أو حقناً ضمن الآفات والصادات الجهازية (غالباً تكون ذات تأثير محدود) ومثبطات عامل النخر الورمي ألفا TNF α Inhibitors ومضاهئات الانترلوكين 1 Interleukin-1 antagonists، ومثبطات المناعة كالأزاثيوبرين والسايكلوسبورين. [67,154] كما ذكر استخدام الدابسون في معالجة العد الخاطف المترافق مع الحمى العقدة. [155]

5-8- وذمة الوجه الصلبة Solid facial edema:

تعرف أيضاً بداء Morbihan، وهي اختلاط نادر ومشوه للعد الشائع. تؤدي هذه الوذمة الوجهية القاسية والتخينة إلى حدوث تشوه مميز على الخط الناصف للوجه والخدين بسبب تورم النسيج الرخوة على شكل قساوة خشبية، قد ترافق مع حمى كما في الصورة رقم (14).

تعزى إلى ضعف التصريف اللمفاوي بالإضافة للتليف المثار من قبل الخلايا البدينة في سياق الالتهاب المزمن، كما تبين أن للعوامل الوراثية دوراً بالإمراضية أيضاً، حيث ذكر حدوثها عند التوائم المتطابقة. [67]



الصورة رقم (14) وذمة وجه صلابية في سياق العد الشائع [67]

تكون شدة الإصابة متفاوتة دون وجود ميل للشفاء العفوي عادة، وذكر أن العلاج بالإيزوتريتينوين بجرعة 0.2-1 ملغ/كغ/يوم لمدة 4-6 أشهر يؤدي إلى حدوث تحسن على رغم من أنه غالباً ما يكون من الضروري تمديد العلاج إلى 9-24 شهراً. [156] كما أن مشاركة الإيزوتريتينوين مع الكيتوتفين بجرعة 1-2 ملغ/يوم أو البريدنيزون بجرعة 10-30 ملغ/يوم يمكن أن تقدم فائدة إضافية. [67,157]

5-9- العد التسحجي Acne excoriée:

يكون أكثر شيوعاً لدى النساء الشابات، ويتظاهر بزؤانات وحطاطات التهابية مسحبة بطريقة منتظمة مما يؤدي لتشكّل تآكلات متجلّبة والتي من الممكن أن تتندّب كما تظهر الصورة رقم (15). [3,67]

إن وجود السحجات الخطية يقترح الأذية الذاتية، ويجب أن يؤخذ بعين الاعتبار وجود اضطراب نفسي المنشأ مثل القلق أو الوسواس القهري، ويمكن أن يفيد تطبيق العلاج النفسي أو إعطاء مضادات الاكتئاب. [67]



الصورة رقم (15) عد تسحجي على الجبهة. [3]

5-10- العد المترافق مع اضطرابات غدية Acne associated with endocrinologic abnormalities:

على الرغم من أن معظم مرضى العد ليس لديهم اضطرابات هرمونية غدية إلا أن العد غالباً ما يكون عرضاً للأمراض التي يكون فيها استقلال الاندروجين غير طبيعي. [3,67]

يجب التحري عن فرط الأندروجين عند النساء اللواتي يعانين من عدم انتظام الدورة الطمثية، عادة ما يكون العد عند النساء مع فرط الأندروجين شديداً وصعب العلاج. تتضمن العلامات والأعراض الأخرى لفرط الأندروجين عند النساء والأطفال الشعرانية وثخانة الصوت والحاصة الأندروجينية وضخامة البظر مع درجات متفاوتة من التحام القسم الخلفي

للتفريقين. [67]

التقييم يجب ان يتم عبر أخذ قصة مرضية وفحص سريري مفصل، ومن الأمثلة على الأسباب الغذائية للعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات، وفرط تصنع الكظر الخلقي، ومتلازمة كوشينغ، والأورام المفرزة للأندروجين، بالإضافة لضخامة النهايات، وتعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOs أكثر الاضطرابات الغذائية المرافقة للعد شيوعاً. [158]

5-10-1 - متلازمة المبيض متعدد الكيسات Polycystic ovarian syndrome:

تعد متلازمة المبيض متعدد الكيسات من أكثر الاضطرابات الغذائية شيوعاً لدى النساء بسن النشاط التناسلي. [159] بشكل عام يعد العد من الموجودات الشائعة بهذه المتلازمة. [161] وتعزى آلية تشكل العد بهذه المتلازمة إلى ارتفاع مستويات الأندروجين والأنسولين بالمصل، [158] وقد وجدت معظم الأبحاث أن نسبة انتشار العد لدى النساء المصابات بمتلازمة PCO أعلى بالمقارنة مع النساء غير المصابات بالمتلازمة. [162, 163] بينما بينت إحدى الدراسات انتشار هذه المتلازمة لدى غالبية النساء المصابات بعد شديد، حيث يجب الاشتباه بمتلازمة PCO عند كل مريضة لديها عد مستمر أو مقاوم على العلاجات التقليدية. [158, 164]

وتشخص هذه المتلازمة وفقاً لمعايير Rotterdam بوجود اثنين من المعايير التالية: [160]

- أعراض صريحة لفرط الأندروجين مثل العد والشعرانية والحاصة الأندروجينية و/أو ارتفاع مستويات الأندروجين بالمصل.
- خلل بالإباضة (قلة إباضة أو لا إباضة).
- مظهر المبيض عديد الكيسات على الأمواج فوق الصوتية.

لذلك عند الشك بمتلازمة PCO يجب أن يبدأ تقييم المريضات بأخذ قصة مفصلة عن الدورات الطمثية ومشاكل العقم أو الإجهاض بالإضافة للسؤال عن وجود قصة عائلية لهذه المتلازمة أو للسكري أو لفرط الأندروجين، كما يتم التركيز بالفحص السريري على أعراض وعلامات فرط الأندروجين وأما بالنسبة للفحوص المخبرية اللازمة فيوصى باستقصاء مستويات DHEAS والتستوسترون الكلي والحر والهرمون الملوتن LH والهرمون المنبه للجريب FSH بالمصل. حيث يشير الارتفاع على حساب التستوسترون الكلي والحر إلى المصدر المبيضي للأندروجين، وتتراوح قيمة التستوسترون الكلي بمتلازمة PCO بين 100-200 نانوغرام/مل بينما في حال تجاوزت قيمته 200 نانوغرام/مل يجب الشك بوجود ورم مبيضي. [158, 165]

يتضمن علاج العد لدى مريضات متلازمة PCO إنقاص مستويات الأندروجين بالمصل أو منع تأثيراته على الغدة الزهيمية، ولذلك تفيد مانعات الحمل الفموية بالعلاج. وتشمل العلاجات الأخرى المضادة للأندروجين السيبرولاكتون والفلوتاميد. [158] وقد تبين أن تعديل نمط الحياة أهمية كبيرة بتدبير المقاومة على الأنسولين لدى مريضات متلازمة PCOs حيث تزيد الحمية منخفضة السكر الحساسية للأنسولين ومستويات الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي SHBG وتنقص مستويات التستوسترون وبالتالي تحسن العد. [166] كما تبين أيضاً أن الميتفورمين ينقص مستويات الأنسولين والتستوسترون ويحسن العد. [167]

5-10-2- فرط تصنع الكظر الخلقي Congenital adrenal hyperplasia:

هو اضطراب وراثي ينجم عن خلل في سبيل اصطناع الستيروئيدات بالكظر، ويعود ذلك غالباً إلى عوز أنزيم 21-hydroxylase والذي يعدّ الأنزيم المفتاحي باصطناع القشرانيات المعدنية والسكرية، بالتالي عوزه يؤدي إلى تراكم الطلائع التي تدخل في تركيب الأندروجين وإنتاج كميات مرتفعة منه، كما يحرّض نقص الكورتيزول زيادة في إفراز CRH و ACTH وبالتالي تحريض إضافي للكظر لإنتاج الأندروجين. [168]

يصنّف فرط تصنع الكظر الخلقي الناجم عن عوز أنزيم 21-hydroxylase إلى نمطين كلاسيكي وغير كلاسيكي، وينجم النمط الكلاسيكي عن عوز تام بالأنزيم وتكون أعراض فرط الأندروجين أكثر شدة بما في ذلك التباس الأعضاء التناسلية لدى الإناث المصابات. [158,169] بينما يحدث النمط غير الكلاسيكي بسبب عوز جزئي بالأنزيم، ولا تكون أعراض فرط الأندروجين موجودة منذ الولادة، حيث يشخص غالباً بمرحلة الطفولة المتأخرة أو بداية البلوغ. تكون الإصابة بالعدّ في هذه المتلازمة باكراً شديدة ومعدّدة بالإضافة لعلامات فرط الأندروجين الأخرى، كما يمكن أن يكون العدّ

العرض الوحيد الظاهر بالنمط غير الكلاسيكي لدى الجنسين. [158,170,171] يعتبر ارتفاع 17a-hydroxyprogesterone علامة مخبرية مميزة ومشخصة للمرض، [172] ويشير ارتفاع مستويات DHEAS إلى المنشأ الكظري للأندروجين، حيث تتراوح قيمته بفرط تنسج الكظر الخلقي بين 4000-8000 نانوغرام/مل بينما في حال كانت أرقام DHEAS فوق 8000 نانوغرام/مل يجب الاشتباه بوجود ورم كظري. [67] يهدف العلاج إلى تصحيح المشكلة الأساسية حيث يفيد إعطاء القشرانيات السكرية بتصحيح نقص الكورتيزول وأعراض فرط الأندروجين، وعادة ما تعطى جرعة منخفضة من البريدنيزون 2.5-5 ملغ باليوم أو الديكساميثازون 0.25-0.75 ملغ باليوم. [158] وبالنسبة لعلاج العدّ لدى الإناث المصابات بالنمط غير الكلاسيكي، يمكن أن تساعد العلاجات المضادة للأندروجين، مثل: مانعات الحمل الفموية والسبيرولاكتون والفلوتاميد. [158,170]

5-11-1- العدّ المترافق مع متلازمات وراثية Acne associated with genetic syndromes:

5-11-1-1- متلازمة HAIR-AN:

تتضمّن مظاهر فرط الأندروجينية Hyperandrogenism، والمقاومة على الأنسولين Insulin Resistance، والشواك الأسود Acanthosis Nigricans. [173] إنّ الشذوذ الأساسي هو فرط أنسولين الدم وتتوافق درجة فرط الأنسولين بشكل مباشر مع مستويات الأندروجين كما أنه هؤلاء المرضى على خطورة عالية للأمراض القلبية الوعائية [67,174]

5-11-2- متلازمة SAHA: [175]

تصنّف إلى أنماط عدّة: (1) مجهول السبب، (2) المبيضي، (3) الكظري، (4) مفرط البرولاكتين.

تتضمن المظاهر السريرية فرط الزهم Seborrhoea والعدّ Acne والشعرانية Hirsutism والحاصة الاندروجينية Androgenetic alopecia. وتجتمع هذه المظاهر الأربعة في 20% من الحالات فقط. يعدّ فرط الزهم من الموجودات الثابتة بينما يوجد العدّ بحوالي 10% من الحالات.

5-11-3- متلازمة APERT:

متلازمة Apert أو acrocephalosyndactyly type I هي اضطراب وراثي جسدي سائد يتظاهر بانغلاق مشاش مشوّه في عظام اليدين والقدمين والفقرات وانغلاق دروز القحف. المصابون على خطورة عالية لتطور عدّ كيسي عقيدي شديد ومبكر، يمتاز بأن الآفات تمتد بشكل أوسع من العدّ التقليدي حيث غالباً تصاب كامل الأوجه الباسطة للذراعين بالإضافة للإليتين والفخذين. [177]

تنتج متلازمة Apert بسبب تفعيل طفرة FGFR2 التي ترمز مستقبل عامل نمو الناسجات 2 Fibroblast growth factor receptor 2 حيث وجد أن سبيل إشارة الـ FGFR2 له تأثير على تكاثر الخلايا الكيراتينية الجريبية واصطناع الزهم وإنتاج الوسائط والسينوكينات الالتهابية. [67]

تتضمن التظاهرات الجلدية الأخرى في هذه المتلازمة، نقص تصبغ منتشر في الشعر والجلد وتشوهات في الأطراف وزيادة كبيرة في إفراز الزهم. [67]

يعدّ العدّ عند مرضى متلازمة Apert معنّ على العلاج وذكرت بعض التقارير وجود فائدة للأيزوترتينوين. [67]

5-11-4- متلازمة PAPA:

اضطراب وراثي جسديّ سائد ينتج عن طفرات بجين PSTPIP1 المرمّز للـ proline/serine/threonine phosphatase interacting protein 1، وتنتظاهر نموذجياً بالتهاب المفاصل القيحيّ العقيم Pyogenic sterile arthritis وتقيح الجلد المواتي Pyoderma gangrenosum والعدّ Acne. [176]

عادة ما تفيد القشرانيات السكرية الموضعية أو الجهازية لعلاج الموجودات الالتهابية، كما تبين أن مثبطات TNFα فعالة بعلاج بعض التظاهرات الجلدية للمتلازمة. [176]

5-11-5- متلازمة PASH:

تتضمن تقيح الجلد المواتي Pyoderma Gangrenosum والعدّ Acne والتهاب الغدد العرقية المقيح Hidradenitis Suppurativa. [145]

5-11-6- متلازمة PAPASH:

تتظاهر بالتهاب المفاصل القيحيّ العقيم Pyogenic sterile arthritis وتقيح الجلد المواتي Pyoderma gangrenosum والعدّ Acne والتهاب الغدد العرقية المقيح Hidradenitis Suppurativa. [146]

5-11-7- متلازمة SAPHO:

تتظاهر بالتهاب زليل Synovitis وعدّ Acne وبثر Pustulosis وفرط تعظم Hyperostosis والتهاب عظم Osteitis. [147]

تكون التظاهرات الجلدية أكثر شيوعاً لدى البالغين، ويتظاهر الشكل الكلاسيكي للمتلازمة بظهور مفاجئ لعدّ تقرّحي نزفي على الوجه والجذع، وتظهر الآفات البثرية العقيمة على الرّاحتين والأخمصين. [3]

5-11-8 - متلازمة Borrone dermatocardio-skeletal syndrome:

تورث بصفة جسمية مقهورة، ناجمة عن طفرات SH3PXD2B تتمثل هذه المتلازمة بتشوهات وجهية، وثخانة في الجلد، وعدّ مكعب، وتشوهات في العمود الفقري، وانسداد الصمام التاجي. [67]

6-الطفوح عدية الشكل Acneiform eruptions:

6-1 - العدّ المحرّض بالدواء [67] Drug-induced acne:

يمكن أن تشاهد اندفاعات عدية الشكل كأثر جانبي للعديد من الأدوية، حيث يلاحظ غالباً اندفاع مفاجئ وحيد الشكل لبقثرات وحطاطات التهابية وذلك خلافاً للآفات غير المتجانسة عديدة الأشكال المشاهدة بالعدّ الشائع. تسبب الجرعات العالية من الستيروئيدات القوية أو الوريدية اندفاعات عدية الشكل تتركز على الصدر والظهر، كما يظهر في الصورة رقم (16). كما يمكن أن يحدث العدّ المحرّض بالستيروئيد نتيجة الاستخدام الخاطئ للستيروئيد



الموضعي على الوجه حيث تتطور حطاطات التهابية وبقثرات على أرضية حمامية بمكان تطبيق الستيروئيد.

الصورة رقم (16) اندفاع عدّي الشكل بسبب جرعات عالية من الديكساميثازون [67]

وقد تبين أنّ مثبطات عامل النمو البشريّ EGFR المستخدمة لعلاج الأورام الصلبة تسبب حدوث اندفاعات عدية



حطاطية بثرية بنسبة عالية كما يظهر في الصورة رقم (17).

الصورة رقم (17) اندفاع عدي الشكل بعد استخدام مثبطات عامل النمو البشريّ EGFR [67]

ومن الأدوية المسببة الشائعة الفينثوين والبروجستين والليثيوم والايرونيازيد، كما في الصورة رقم (18) بالإضافة للمركبات الهالوجينية الحاوية على اليود والبروم، بينما تشمل الأدوية المسببة الأقل شيوعاً الأزاثيوبرين والسكلوسبورين والفينو باربيتال ومثبطات TNFα بالإضافة للفيتامينات B6, B12.



صورة رقم (18) عدّ محرّض دوائياً بعد استخدام الإيزونيازيد [67]

يحدث عند التعرض لمواد غير منحلّة سادة للجريبات في مكان العمل، مثل: زيوت القطع، والمنتجات النفطية الخام، ومشتقات قطران الفحم. وتسيطر الزوانات على الصورة السريرية مع وجود أعداد متباينة من الحطاطات والبثرات والآفات الكيسية، كما تظهر الآفات في أماكن التعرض بالإضافة للمناطق المغطاة. [67,178]

3-6- العد الكلوري Chloracne:

يحدث نتيجة التعرض للهيدروكربونات العطرية الهالوجينية مثل (polychlorinated naphthalenes, polybrominated naphthalenes....) والتي توجد بالمبيدات الحشرية والمواد الحافظة للخشب والنواقل والعوازل الكهربائية، ويتطور بشكل نموذجي بعد أسابيع عدة من التعرض الجهازى لها والذي قد يحدث بالامتصاص عن طريق الجلد أو الاستنشاق أو الهضم. [67]

يتظاهر بآفات شبيهة بالزوان وكيسات صفراء مع التهاب خفيف نسبياً، ويصيب بشكل شائع الوجنة والمنطقة خلف الأذن بالإضافة للإبط والمغبن، ويمكن أن تترك الآفات الكيسية ندباً مهماً عند شفائها. [67,179] قد يستمر لسنوات عديدة بعد توقف التعرض، كما يمكن أن تفيد الريتينويدات الموضعية أو الفموية، ولكن عادة ما يكون معنداً على العلاج. [67]

4-6- عد المزوقات Acne Cosmetica:

يتطور عد زواني وجهي مع سيطرة للزوانات المغلقة بأماكن التعرض المزمّن لمواد التجميل السادة للجريبات، حيث تحوي العديد من مستحضرات التجميل على مواد مولدة للزوان مثل اللانولين والفازلين والزيوت. [180] بينما يشير مصطلح Pomade Acne إلى العد الناجم عن استخدام مستحضرات زيتية لفرد الشعر المجعد، والتي تسبب ظهور آفات زوانية تفضل الجبهة والصدين. [67]

5-6- زوانات الثنيات عند الأطفال Childhood Flexural comedones:

تتميز بوجود زوانات منفصلة ثنائية الفتحة تتوضع في الإبط وبشكل أقل شيوفاً في الناحية الإربية. [181]

يكون لدى أغلب المرضى آفة مفردة، ويبلغ العمر الوسطي عند التشخيص 6 سنوات، كما يصاب الذكور والإناث بشكل متساوٍ. ويوجد بعض الحالات العائلية لكن ليس هنالك ارتباط مع التهاب الغدد العرقية المقيح أو العد الشائع أو البلوغ المبكر. [67]

6-6- العد الميكانيكي Acne mechanica:

يحدث بالأماكن التي تتعرض بشكل متكرر لرض ميكانيكي أو انسداد احتكاكي لفوّهة الوحدة الشعرية الزهمية، وبالتالي يؤدي ذلك إلى تشكّل الزوان. [182] ومن أهم الأمثلة عنق عازف الكمان fiddler's neck والذي يحدث نتيجة الرض

المتكرّر للكمّان على القسم الوحشيّ من الرقبة، ويظهر بشكل لويحة محدّدة مفرطة التّصبغ متحرّزة مع زؤانات مبعثرة. ويمكن أن يحدث العدّ الميكانيكيّ أيضاً نتيجة الاحتكاك النّاجم عن الخوذ والياقات والحمّالات والأشرطة الضيّقة، كما يمكن أن يتطوّر على الإبط بسبب استخدام العكاز crutche وفي جذمور الأطراف المبتورة بسبب الاحتكاك بالبدائل prostheses [67].

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

6-7- العدّ المداري Tropical Acne: [67]

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

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

6-8- عدّ الأشعّة Radiation acne:

يتميّز بحطاطات تشبه الزّؤان تظهر على مواقع معرّضة مسبقاً للأشعّة المؤيّنّة العلاجيّة، حيث تثير هذه الأشعّة حوْلاً بشروياً داخل الجريبات، ممّا يؤدّي إلى تشكّل سدادات مفرطة التّقرن ملتصقة، وتكون مقاومة على العصر expression. وتظهر الآفات عندما تبدأ المرحلة الحادة من التهاب الجلد الشعاعيّ بالتّراجع. [67,183]

6-9- الحبيبوم الوجهيّ العقيم مجهول السّبب

:Idiopathic facial aseptic granuloma

يتظاهر بعقيدة غير مؤلمة، ذات مظهر عدّيّ، ويتطوّر بشكل نموذجيّ على الوجنتين عند الأطفال بعمر 3.5 سنة وسطيّاً. [184]

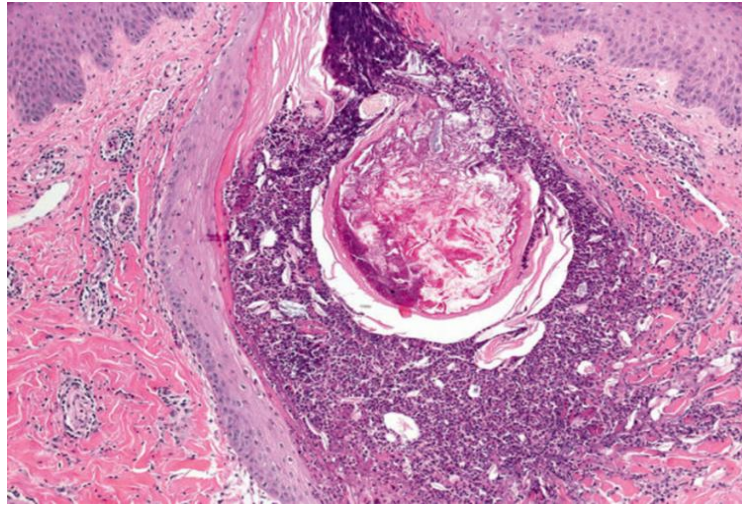
يظهر الفحص النّسجيّ للآفات رشاحة مؤلّفة من خلايا لمفاويّة ناسجة lymphohistiocytic مع خلايا عرطلة نمط جسم أجنبيّ، ويكون الزّرع من هذه الآفات سلبياً، كما أنّها لا تستجيب للصّادات، وتشفى عفويّاً بعد عام واحد وسطيّاً. [67,184]

وقد اقترح أنّ الحبيبوم الوجهيّ العقيم مجهول السّبب، هو شكل للورديّة عند الأطفال childhood rosacea، لأنّ أكثر من 40% من المرضى لديهم انتنان على الأقل من العلامات السريريّة للورديّة، بما في ذلك توهّج وجهه، وتوسّع شعريّات، وبثرات حطاطيّة، وبردات ناكسة chalazion [185,186].

7- التشريح المرضي Pathology: [67]

يظهر الفحص النسيجيّ مراحل تكوّن العدّ تبعاً للموجودات السريريّة. تشاهد الزّوانات المجهرية بالمرحل الباكّة حيث يلاحظ انسداد فوهة الجريب بالكيراتين مع وجود توسّع جريبيّ خفيف، كما تكون الطبقة الحبيبيّة بارزة بهذه المرحلة. تزداد درجة التّوسّع الجريبيّ بالزّوانات المغلقة، وتتّشكل بنية كيسيّة مضغوطة تحوي حطام كيراتينيّ ايزيني وبكتيريا وشعر. بينما تكون درجة التّوسّع الجريبيّ أكبر بالزّوانات المفتوحة، وكذلك تكون فوهة الجريب المنتفخ واسعة. تكون الغدد الزّهميّة ضامرة أو غائبة بشكل نموذجيّ، كما يوجد رشاحة خفيفة من الخلايا وحيدات النوى حول الأوعية بالأدمة الحليميّة المجاورة للجريب المتوسّع.

تتّشكل الآفات الالتهابيّة عندما يضعف جدار الجريب، حيث يؤدّي ذلك إلى تمزقه وإطلاق محتوياته إلى الأدمة، وبالتالي تراكم العدلات وزيادة التّفاعل الالتهابيّ كما تظهر الصّورة رقم (19). تتّشكل بثرة سريريّاً إذا كان تمزّق الجريب سطحيّاً، ولكن إذا حدث التّمزق في الأدمة العميقة فعندها تتّشكل عقيدة التهابيّة. تصبح الرشاحة الخلويّة كثيفة جدّاً ومنتشرة في الأشكال الشّديدة من العدّ (المكبّب والخاطف)، ويحدث نخر



بالنّسيج الضام وخراجات أدميّة كبيرة. كما يمكن أن يشاهد تندّباً شديداً بالآفات الشّافيّة.

الصورة رقم (19) التشريح المرضي لآفة زوانيّة ملتهبة. [67]

8- التشخيص التفريقي Differential diagnosis: [67]

يشخص العدّ الشائع الكلاسيكيّ بسهولة عادة، ولكن يمكن أن يختلط مع العديد من الأمراض. ومن أهمّ الأمراض التي تدخل في التشخيص التفريقيّ مع العدّ الزّواني:

- الدّخنيّات Milia.
- فرط تصنّع الغدد الزّهميّة Sebaceous hyperplasia.

- المسام الواسع لواينر Dilated pore of Winer.
- الورم الغديّ العرقي Syringomas.
- أورام الملحقات التي تنشأ على حساب الجريب الشعريّ مثل: الظهاروم الشعريّ trichoepitheliomas، الورم الجريبيّ الليفيّ fibrofolliculomas.

بينما تتضمن الأمراض التي تتدخل في التشخيص التفريقيّ مع العدّ الالتهابيّ ما يلي:

- الوردية Rosacea: تحدث عادة بعمر أكبر بالمقارنة مع العدّ الشائع، وتتميّز بغياب الزّوان.
- التهاب الجلد حول الفم Perioral dermatitis.
- التقرانات الجريبيّة Keratosis pilaris.
- التهاب الأخربة Folliculitis.
- سعة الوجه Tinea faciei.
- الذّآب الدّخنيّ الوجهيّ المنتشر Lupus miliaris disseminatus faciei.
- الاندفاعات العدّيّة في داء بهجت.
- كما يجب تفريق عدّ الوليد عن الدّخنية الحمراء عند الوليد.

9- تقييم درجة العدّ Acne grading:

يفيد تقسيم العدّ إلى درجات مختلفة في تقييم شدّته وتقييم الاستجابة للمعالجة. نشر لحد الآن في الأدب الطبي أكثر من 25 طريقة مختلفة لتقييم شدّة العدّ، هذا العدد الكبير من الطرق يشير إلى عدم وجود إجماع على نظام تقييم وبالتالي لا توجد آلية يمكن عدّها مقياساً عالمياً لحد الآن. [187] معظم أنظمة التقييم تعتمد إما على إحصاء الآفات أو على مقارنة المرضى مع صور فوتوغرافية مقياسية. [187] سنعرض بعض أنظمة التقييم الأكثر انتشاراً:

9-1- طريقة تحديد الدّرجة THE GRADING TECHNIQUE [187,188,193]:

تسمى طريقة LEEDS، وقد نشرت عام 1984، وهي تقوم على إجراء تقييم إجماليّ لشدّة العدّ في منطقة معيّنة وتعتمد في تحديد شدّة العدّ على عدد وامتداد وطبيعة الآفات العدّيّة. ثم تم عام 1998 مراجعة هذه الطريقة وتعديلها وسمّيت **The Leeds revised acne grading system**، تعتمد هذه الطريقة على تقديم صور فوتوغرافية مقياسيّة تمثّل درجات العدّ، حيث اعتمدت 12 درجة للوجه و 8 للظهر و 8 للقسم العلوي من الصدر، وحدّدت شدّة العدّ حسب الدرجات كما في الجدول رقم (1)

الجدول رقم (1) the Leeds revised acne score

Sever شديد	Moderate متوسط	Mild خفيف	Body part العضو
الدرجة 9-12	الدرجة 5-8	الدرجة 1-4	الوجه face

الدرجة 8-6	الدرجة 5-4	الدرجة 3-1	القسم العلوي للصدر upper chest
الدرجة 8-6	الدرجة 5-4	الدرجة 3-1	الظهر back

9-2- طريقة [189]: GLOBAL ACNE GRADING SYSTEM (GAGS)

يقسم الوجه والصدر والظهر بهذه الطريقة إلى 6 مناطق (الجبهة - الخدين - الأنف - الذقن - الصدر - الظهر)، ولكل منطقة رقم أو عامل تحويل كما هو مبين بالجدول رقم (2): الجدول رقم (2): مقياس Global acne grading system.

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

وحسب الشكل السريري كل نمط من الآفات له شدة S:

0: لا يوجد آفات.

1: زؤانات.

2: حطاطات

3: بثرات.

4: عقيدات.

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

النتيجة النهائية = مجموع النتائج للمناطق الستة السابقة.

ثم تقدر درجة شدة العد حسب النتيجة النهائية كالتالي:

خفيف: إذا كانت النتيجة بين 1-18.

متوسط: إذا كانت النتيجة بين 19-30.

شديد: إذا كانت النتيجة بين 31-38.

شديد جداً: إذا كانت النتيجة أكبر من 39.

9-3- طريقة العدّ The counting technique:

يجرى الفحص في غرفة مضاءة بإضاءة جيّدة، ويكون المريض جالساً بشكل مريح حيث يمكن للفاحص أن يتحرّك حول المريض بسهولة ليعدّ كلّ المناطق المصابة. حيث تقسم الآفات إلى آفات غير التهابيّة (الزّوانات المغلقة والمفتوحة)، وآفات التهابيّة (حطاطات وبثرات وعقيدات وكيسات). كما يعدّ جسّ الآفات ضروريّاً، لأنّ بعض اللطخات تبدو كأنّها عقيدات، ولكنّها تظهر بالجبس أنّها غير عميقة على الإطلاق، وقد تكون مرئيّة بصعوبة ومع ذلك يتمّ الشعور بها عميقة بالجبس. [188,190]

استخدم هذه الطّريقة العديد من الباحثين، وفي عام 2008 قام Hayashi وزملاؤه باستخدام هذه الطّريقة، وقاموا بتقييم شدة العدّ للآفات الزّوانيّة والالتهابيّة كلّاً على حدا وفي جانب واحد من الوجه، وصنّفوا العدّ حسب عدد الآفات إلى أربع درجات: [191]

درجة I: من 1-5 آفات: خفيف.

درجة II: من 6-20 آفة: متوسط.

درجة III: من 21-50 آفة: شديد.

درجة IV: أكثر من 50 آفة: شديد جداً.

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

4-4- مقياس (IGA) Investigator's Global Assessment of Acne:

بيّنت مراجعة منهجيّة لطرق قياس درجة العدّ أجريت عام 2021 بأنّ مقياس IGA كان الأكثر استخداماً في تحديد شدة العدّ خصوصاً بالدراسات التي أجريت بعد عام 2010، وهو مقياس سهل الاستخدام يفيد بالتّجارب السريريّة. [192]

يعتمد على التّقييم العام لحالة المريض من قبل الفاحص أكثر من اعتماده على العدد الصّريح للآفات، وبالتالي لا يوجد تصنيف عددي منصوح به لتصنيف IGA لذلك يوصى استخدام هذا المقياس مع عدّ الآفات ليعطي إحصائيات أكثر دقة في التجارب السريريّة اتي تقمّ تأثير الأدوية على شدة العدّ. [194,195]

يبين الجدول رقم (3) معايير المقياس. [194]

الجدول رقم (3): مقياس IGA: Investigator's global assessment of Acne [194]

الدرجة	الشدة	الوصف
0	صافي clear	جلد طبيعي صافٍ، لا يوجد أيّ اندفاع عدّي.
1	تقريباً صافي Almost clear	عدد قليل جداً من الآفات العدّيّة الزّوانيّة، مع وجود آفة التهابيّة صغيرة واحدة على الأكثر.
2	خفيف Mild	بعض الآفات العدّيّة الزّوانيّة، مع عدد قليل من الآفات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفات عقديّة.
3	متوسّط Moderate	العديد من الآفات العدّيّة الزّوانيّة وبعض الآفات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابيّة واحدة على الأكثر.
4	شديد Sever	العديد من الآفات العدّيّة الزّوانيّة والآفات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) مع

القليل من الآفات العقيدية الكيسية.

5-9- مقياس Michaelson's Acne Severity Index (MASI): [54,187]

في عام 1977 قام مايكلسون بعدّ آفات العدّ على الوجه والصدر والظهر وأعطى معيار شدة لكل نوع من الآفات. حيث أعطى قيمة (0.5) للزؤانات و(1.0) للحطاطات الالتهابية و(2.0) للبثرات وقيمة (3.0) للارتشاحات (العقيدات) وأخيراً قيمة (4.0) للكيسات العدّية، قام بضرب عدد الآفات من كل نوع بمعيار شدّتها الموافق لها، ثم قام بجمع النّتائج، وبالتالي حصل على قيمة رقمية total score تمثل شدة العدّ عند المريض في كل زيارة، يتم مقارنة هذه المحصّلة مع الزيارات السابقة لمقارنة تحسّن المريض.

الجدول رقم (4) مقياس شدة العدّ لـ Michaelson: "MASI" Michaelson's acne severity index [54]

معيار الشدة severity index	الآفة lesion:
0.5	زؤان comedones
1.0	حطاطات papules
2.0	بثرات pustules
3.0	عقيدات \ ارتشاحات Infiltrates
4.0	كيسات cysts

10- العلاج Treatment:

يعتمد تحديد العلاج المناسب للعدّ على القصّة السريرية المفصّلة والفحص السريريّ الكامل. حيث ينبغي معرفة مدّة ظهور العدّ والعلاجات السابقة المستخدمة وملاحظة الاستجابة السريرية عليها، كذلك يفيد السؤال عن مستحضرات التّجميل والواقيات الشمسية والغسولات التي يستخدمها المريض. كما ينبغي أخذ قصّة مفصّلة عن الدورات الطمثية وموانع الحمل الفموية المستخدمة عند المريضات الإناث وذلك لأهميتها بتحديد التأثيرات الهرمونية على العدّ. وبالنسبة للفحص السريريّ يجب تقييم نمط الآفات وامتدادها بالإضافة للتّبدلات الثّانوية مثل التّندب والتّصبغ التّالي للالتهاب. [67,196]

تقسم العلاجات إلى موضعية وجهازية.

10-1- العلاجات الموضعية Topical Treatments:

10-1-1- البنزويل بيروكسيد (Benzoyl Peroxide (BPO):

يعدّ من أكثر العلاجات الموضعية استخداماً، [93] ويعدّ عاملاً قاتلاً للجراثيم بقوة، حيث يقضي بسرعة على جراثيم البروبيونية العدية السطحية والقوية. [197,198]

لا يؤثّر البنزويل بيروكسيد على إنتاج الزهم، [3,199] ولكن ينقص من فرط التقرن الجريبي، وبالتالي يملك خصائص حالة للزؤان، وقد أظهرت العديد من الدّراسات فعاليته بتقليل الآفات غير الالتهابية. [3] ولم يذكر تطوّر مقاومة

جرثومية على البنزويل بيروكسيد، وهذا يجعله العامل المثالي للعلاج المشترك مع الصادات الموضعية أو الجهازية [196].

يتوفر البنزويل بيروكسيد بأشكال دوائية متعددة وبتركيزات عديدة 2.5-5-10%، إما وحده أو بالمشاركة مع مركبات أخرى مثل الكلينداميسين أو الإريثرومايسين أو الأدابالين [3,67].

يوصى باستخدام البنزويل بيروكسيد كعلاج وحيد للعدّ خفيف الشدة أو بالمشاركة مع الريتينويد الموضعي أو الصادات الجهازية لعلاج العدّ متوسط الشدة إلى الشديد [196].

قد يسبب التهاب جلد تماسي تخريشي وأرجي، ويجب الاشتباه بذلك عند المرضى الذين يطورون حمى ملحوظة عند استخدامه. كما يعدّ عاملاً مبيضاً bleaching agent ولذلك قد يسبب ابيضاض الثياب والفرش والشعر [67,93].

10-1-2- الريتينويدات الموضعية Topical retinoids:

تملك الريتينويدات الموضعية خصائص حالة للزّوان ومضادة للالتهاب. حيث أنها ترتبط بمستقبلات حمض الريتينويك (RARs) retinoic acid receptors النووية، وتؤثر بالتالي على التعبير عن الجينات المسؤولة عن تكاثر وتمايز الخلايا واصطناع الميلانين والالتهاب [93,200].

تعديل الريتينويدات الموضعية عملية التقرن الجريبي والتصاق الخلايا المتقرنة وتراكمها كما أنها تحسن الالتهاب، لذلك يمكن استخدامها كعلاج وحيد للعدّ الزّواني مع مركب التهابي خفيف [67].

تشمل الريتينويدات الموضعية المستخدمة في معالجة العدّ التريتينويني Adapalene والأدابالين و Tazarotene وفي بعض البلدان الإيزوترتينوين Isotretinoin [67,93].

- التريتينوين Tretinoin:

هو المستقبل الطبيعي للريتينول ويرتبط بكلا المستقبلين ألفا و غاما لحمض الريتينويك (RARα, RARγ)، وهو يعدّ أول عامل موضعي حال للزّوان استخدم في علاج العدّ، كما يمتلك خواصّ مضادة للالتهاب حيث تبين أنه يعدّل التعبير عن (TLR2) والتي تعدّ مسؤولة عن الاستجابة الالتهابية بالعدّ [67,201,202].

يستخدم التريتينوين بشكل واسع ويوجد بتركيزات بين 0.025 - 1% وبأشكال مختلفة (كريم وهلام)، وينصح بتطبيقه ليلاً لمنع التدرّك المبكر بالضوء. كما يمكن أن يتأكسد ويتعطل عند مشاركته مع البنزويل بيروكسيد لذلك ينبغي عدم استخدامهما في الوقت نفسه [67,196].

لم تظهر الدراسات الوبائية خطورة زائدة لحدوث تشوهات ولادية عند الرّضع من أمّهات استخدمن تريتينوين موضعياً خلال الثلث الأول للحمل، ولكن توجد تقارير لحالات فردية من التشوهات الولادية ولذلك ينصح بعدم استخدامه خلال الحمل، وقد صنّف من فئة C بالحمل [67,203,204].

- الأدابالين Adapalene:

هو ريتينويد صناعي، ويعدّ مشتقاً عطرياً من naphthoic acid، ويرتبط في الجلد بشكل أساسي مع المستقبل غاما لحمض الريتينويك RARγ، يتميز بأنه مستقر بالضوء خلافاً للتريتينوين [67,93].

يعمل الأدابالين على تصحيح التقرن الجريبي بالإضافة لفعاليته المضادة للالتهاب، حيث تبين أيضاً أنه يعدل التعبير عن TLR2 [93].

يتوفر بتركيزين 0.1% و 0.3%، وقد صنف من فئة C بالحمل [196] أظهرت التجارب السريرية لمعالجة العد أن للأدابالين 0.1% فعالية مماثلة أو أعلى من التريتينوين 0.025% مع تحمل المرضى للأدابالين بشكل أكبر [205,206] كما أظهر الأدابالين 0.3% فعالية مماثلة للتازاروتين 0.1% مع تحمل الأدابالين بشكل أكبر أيضاً [207].

– التازاروتين Tazarotene:

هو ريتينويد صناعي، ويتحول عند التطبيق إلى مستقلب فعال هو tazarotenic acid والذي يرتبط بشكل انتقائي مع RAR γ وليس مع RAR α أو RXR، كما أنه مستقر بالضوء مثل الأدابالين. وقد أظهر التازاروتين الموضعي فعالية بعلاج العد الزؤاني والالتهابي، وصنف على أنه من فئة X بالحمل، وعليه يجب إجراء استشارة لمنع الحمل عند جميع النساء اللواتي يوصف لهن هذا الدواء وهن في سن الإنجاب [67,196].

تمت الموافقة على التازاروتين 0.1% بشكليته (الكريم والهلام) لعلاج العد، وكذلك بشكل رغوة للصدر والظهر. وهو دواء حال للزؤان بقوة، كما يمتلك فعالية مكافئة أو متفوقة على الأدابالين والتريتينوين بعلاج العد الالتهابي [3,93].

تشمل التأثيرات الجانبية للريتينويدات الموضعية التخريش الموضعي الذي يؤدي إلى الحماى والجفاف والتقشر والتوسف وهو يعد التأثير الجانبى الأكثر شيوعاً، وتبلغ هذه الأعراض ذروتها بعد 2-4 أسابيع من المعالجة، وتحسن مع استمرار الاستخدام [67,208].

يمكن أن يفيد التطبيق العابر للستيروئيدات الموضعية منخفضة القوة في حال حدوث تهيج شديد [209]. كما قد يحدث اشتداد للعد أثناء الشهر الأول من المعالجة بالريتينويدات الموضعية ولكنه يشفى بشكل عفوي مع متابعة العلاج [67].

لا تعد الريتينويدات الموضعية محسسات ضوئية حقيقية، لكنها تسبب تقشر الجلد أو تخريشه الأمر الذي يزيد الحساسية للشمس، ولذلك ينصح باستخدام واقيات الشمس المناسبة أثناء المعالجة [67].

10-1-3 – الصادات الموضعية Topical antibiotics:

يعد الكليندامايسين Clindamycin والإريثرومايسين Erythromycin أكثر الصادات المستخدمة شيوعاً لعلاج العد، ويتوفران بشكل مستحضرات مختلفة [67].

لا ينصح باستخدام الصادات الموضعية كعلاج مفرد، فقد سجل حدوث زيادة في مقاومة جراثيم البروبيونية العدية على الصادات، لذلك فإن المشاركة مع البنزويل بيروكسيد تخفف من هذه المقاومة، وتعد أفضل من العلاج الوحيد [93,210].

تفيد الصادات الموضعية في علاج الزؤان والآفات الالتهابية، فقد أظهرت إحدى الدراسات أن الكليندامايسين يتفوق بفعاليته على السواغ في علاج الزؤانات، ولكنه يبقى أقل فعالية من التريتينوين [3]. كما لوحظ أن الصادات الموضعية

تتفوق بفعاليتها على السّواغ في علاج آفات العدّ الالتهابيّة، ولكن استخدامها كعلاج مفرد غير منصوح به لخطورة تطوّر مقاومة جرثومية. [211]

10-1-4- الدابسون الموضعي Topical Dapson:

يعدّ الدابسون الموضعيّ وهو صاد من السلفونات الحديثة، علاجاً فعالاً بالعدّ الخفيف والمتوسّط الشدّة. [196, 212] اعتمد بشكل هلام بتركيز 5% و 7.5%. [93] وهو يبدي فعالية أكبر بالسيطرة على الآفات الالتهابية مقارنة مع الآفات غير الالتهابية [213, 214].

يعدّ الدابسون الموضعيّ جيّد التّحمل بشكل عام، وينبغي عدم تطبيقه بالتزامن مع البنزويل بيروكسيد الذي يسبب أكسدته وبالتالي تلوّن الجلد بلون برتقاليّ. [196, 215]

يعدّ استخدامه آمناً حتّى عند الأشخاص الذين لديهم عوز أنزيم غلوكوز-6- فوسفات ديهيدروجيناز glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) وذلك خلافاً للدابسون الفمويّ. [196, 216]

10-1-5- الأزيليك أسيد الموضعي topical azelaic acid:

هو حمض ثنائي الكربوكسيل، وهو متوافر على شكل كريم موضعيّ بتركيز 20% وهلام بتركيز 15% [93]. يفيد الأزيليك أسيد بعلاج العدّ الشائع، نظراً لأنّه يمتلك خواصّ مضادّة للجراثيم وحالّة للزّوان ومضادّة للالتهاب. [224] كما يعدّ مثبّطاً تنافسياً للتّيروزيناز، لذلك يمكن أن ينقص فرط التّصبّغ التّاليّ للالتهاب. [218]

ينقص الأزيليك أسيد الزّوانات عبر تعديله عمليّة التّقرن المضطّربة في الجريبات المصابة بالعدّ، ويفيد بالعدّ الالتهابيّ عبر دوره كمضادّ جرثوميّ، حيث يقوم بتنشيط نمو جراثيم البروبيونية العدية، بالإضافة لتأثيره المضادّ للالتهاب عبر تثبيط التعبير عن السيّتوكينات قبل الالتهابية وكبح الجذور الأوكسجينية الحرّة وتنشيط اصطناعها من الخلايا المحببة. [217]

يعتبر آمناً بالحمل وتمّ تصنيفه من الفئة B. [196]

تعدّ التأثيرات الجانبية للأزيليك أسيد خفيفة وعابرة، وتشمل حساً وخزاً وحرقة وحمامى بالمنطقة المعالجة، وهي تستمر عادة لأسابيع قليلة. [220] كما يمكن أن يسبّب نقص تصبّغ عابر لذلك يوصى بمراقبة استخدامه عند المرضى ذوي الجلد الداكن. [219]

10-1-6- حمض الصّفاف Salicylic acid:

يفيد حمض الصّفاف بعلاج العدّ نظراً لخصائصه الحالّة للقرنين والمضادّة للالتهاب، وهو دواء واسع الاستخدام ومتوفّر دون الحاجة لوصفة طبيّة over the counter بتركيز تصل حتى 2% وبأشكال صيدلانية مختلفة. [67] وقد أظهرت إحدى الدّراسات أنّ لحمض السّاليسيليك 2% فعالية بإنقاص الآفات العدية الالتهابية وغير الالتهابية بالأسبوع 12 من العلاج. [221]

تتضمن التأثيرات الجانبية لحمض الصفصاف المطبق موضعياً الحمامي والتقرش. [67]

10-1-7-الكبريت Sulfur:

يمتلك الكبريت خصائص مضادة للجراثيم وحالة للقرنين، ويفيد بعلاج العد بتركيز يتراوح بين 1-10%. وعلى الرغم من ذلك يمكن أن يكون مولداً للزؤان، وهو غير مرغوب بسبب رائحته، ونادراً ما يستخدم. [3,222]

10-1-8- النيكوتين أميد الموضعي Topical nicotinamide:

تبين أن النيكوتين أميد الموضعي 4% فعالية مضادة للالتهاب دون خطر حدوث مقاومة عليه من قبل جراثيم البروبيونية العدية، [3,222] كما بينت إحدى الدراسات أن لهام النيكوتين أميد 4% فعالية مماثلة لهام الكلينداميسين 1% بعلاج العد الشائع الخفيف إلى متوسط الشدة. [223]

10-2- العلاجات الجهازية Systemic Treatments:

10-1-1-الصادات الجهازية Oral antibiotics:

تستطب الصادات الجهازية في علاج العد الالتهابي المتوسط والشديد ولعلاج العد المنتشر على مساحات واسعة في الصدر والظهر بالإضافة لعلاج العد الالتهابي المعند على العلاجات الموضعية. [196,224] يوصى باستخدام الصادات لفترة لا تقل عن شهرين ولا تتجاوز الستة أشهر خوفاً من تطور مقاومة جرثومية. [60] كما أن العلاج الوحيد بالصادات الجهازية غير مفضل، حيث يفضل مشاركتها مع الريفينويدات الموضعية أو مع البنزويل بيروكسيد أو الأزليك أسيد. [196,224,225] بالمقابل يعد العلاج المشترك للصادات الجهازية مع الموضعية مضاد استطب. [225,226] تعزى فعالية الصادات الجهازية في علاج العد إلى إنقاص الاستعمار الجرثومي في الأجرة المصابة، بالإضافة لذلك تمتلك للتراسيكلينات والماكروليدات خواص إضافية مضادة للعملية الالتهابية. [12,13,225]

■ التتراسيكلينات Tetracyclines:

تعد التتراسيكلينات أكثر الصادات المستخدمة شيوعاً في علاج العد وتعتبر الخط الأول عند استخدام الصادات جهازياً في علاج العد حسب التوصيات الأميركية. [196]

للتتراسيكلينات تأثيرات مضادة للالتهاب تتضمن تثبيط عوامل الجذب الكيميائية وإنتاج السيتوكينات ما قبل الالتهابية. [196,233]

لا تؤثر التتراسيكلينات على معدل إنتاج الزهم، ولكنها تنقص تركيز الحموض الدسمة الحرة عبر تثبيط جراثيم البروبيونية العدية، ويحتاج ذلك أسابيع عدة حتى يصبح بارزاً. [93]

ينبغي استخدام التتراسيكلينات بحذر لدى المرضى المصابين بمرض كلوي، كما يجب تجنب استخدامها بالحمل ولدى الأطفال بعمر أقل من 8 سنوات. [93,196]

كما يمنع استخدام التتراسيكلينات بالتشارك مع الريتينويدات الجهازية بسبب ازدياد احتمال تطور ارتفاع التوتر داخل القحف. [93]

تعد التتراسيكلينات من الجيل الأول (tetracycline, oxytetracycline and tetracycline chloride) فعالة بعلاج العد وتعطى بجرعة 500 ملغ مرتين يومياً، وتستخدم جرعات عالية منها 3.5 غ/اليوم بحالات العد الشديدة. ذكر تطور مقاومة جرثومية عليها كما يضعف امتصاصها بوجود الطعام، لذلك يجب أن تؤخذ قبل ساعة من تناول الطعام أو بعده بساعتين لتعزيز الامتصاص.

يعد الاضطراب الهضمي التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً مع إمكانية حدوث التهاب مري والتهاب بنكرياس، وتشمل التأثيرات الجانبية غير الشائعة السمية الكبدية وتفاعلات فرط الحساسية وزيادة البيض وفرفرية نقص الصفيحات والورم المخي الكاذب. [93,232]

بالمقابل يمكن أخذ الدوكسيسيكليين والمينوسيكليين مع الطعام، وهما أكثر ذوباناً في الدم، وأفضل امتصاصاً من الجهاز الهضمي. يعطى الدوكسيسيكليين بجرعة 50-100 ملغ مرتين باليوم، ويعد التأثير الجانبي الأساسي له هو احتمال حدوث تفاعلات حساسية ضيائية تشمل انحلال الأظافر الضيائي، كما تعد الاضطرابات الهضمية من التأثيرات الجانبية الشائعة، ويمكن التقليل منها عبر أخذ الدواء مع الطعام. [93]

بيّنت الدراسات أنّ استخدام جرعة منخفضة من الدوكسيسيكليين 40 ملغ باليوم فعال أيضاً في علاج العد الالتهابي، وقد قورنت هذه الجرعة المنخفضة من الدوكسيسيكليين مع جرعة 100 ملغ باليوم منه لعلاج العد متوسط الشدة والشديد وكان لكلا الجرعتين الفعالية نفسها مع أمان أكبر باستخدام الجرعة المنخفضة. [234]

يعطى المينوسيكليين بجرعة 100-200 ملغ باليوم، [238] ولم يعد يوصى به كخط أول للعلاج بسبب التقارير التي وردت عن تأثيراته الجانبية الخطيرة المحتملة كمتلازمة فرط الحساسية الدوائية Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) والتي تتطور خلال ثلاثة أشهر من بدء العلاج، [3] كما يمكن أن يحرّض المينوسيكليين ارتكاسات مناعية ذاتية قد تحدث بعد أشهر إلى سنوات من العلاج، وتشمل التهاب كبد، والمتلازمة الشبيهة بالذئبة الحمامية الجهازية، والتهاب الشرايين العديدي العقدي الجلدي. [67,235,236,237] كما قد يحدث تصبغ بالجلد والأغشية المخاطية والأسنان مع استعمال المينوسيكليين. [196]

مؤخراً في أكتوبر عام 2018 حصل الساريسيكلين Sarecycline، وهو من التتراسيكلينات الحديثة، على موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية لاستخدامه في علاج العد الشائع الشديد ومتوسط الشدة عند الأعمار فوق التسعة سنوات. [239]

■ الماكروليدات Macrolides:

تستخدم المكروليدات وخاصة الإريثرومايسين، الكلاريثرومايسين، الأزيثرومايسين، والروكسيثرومايسين بشكل أقل شيوعاً من التتراسيكلينات في علاج العد، وهي تمتلك خواص مشابهة لها بفعاليتها المضادة لجرثومة البروبونية العديدة والخواص المضادة للعملية الانتهاية. [13]

تمتلك المكروليدات تأثيراً تراكمياً مهماً في سوائل الأنسجة الظهارية وخلايا المضيف الدفاعية كالباعاات ومتعدّدات النوى. [16] للمكروليدات تأثيرات جانبية خفيفة إلى متوسطة تتمثل معظمها بأعراض هضمية كالغثيان والإقياء والإسهال والآلام البطنية والتي غالباً ما تحدث مع استخدام الإريثرومايسين. [17] يعطى الإريثرومايسين الفموي بجرعة 500 ملغ مرتين في اليوم، وهو يعدّ خياراً آمناً عند الحوامل، كما يعدّ الخيار المفضل عند الأطفال بعمر 8-12 سنة، حيث يكون هناك خطورة في استخدام التتراسيكلينات. [3,93] يوجد تقارير عن فعالية الإريثرومايسين في علاج العد الشائع وغيره من الآفات الجلدية [240,241] إلا أنّ المقاومة الجرثومية عليه حدّت من استخدامه في علاج العد الشائع. [18] تستطبّ الماكروليدات الحديثة مثل الأزيثرومايسين والروكسيثرومايسين والكلاريثرومايسين في علاج العد الالتهابي المتوسط والشديد في حال وجود مضاد استنطاب أو عدم تحمل للتتراسيكلينات، حيث تعتبر بديلاً فعالاً وآمناً، وهي تتفوق على الإريثرومايسين بخواصها الصيدلانية وباختراقها للنسج. [196]

❖ الأزيثرومايسين:

هو أول الأزليدات، وهو مشتقّ من الإريثرومايسين (9-methyl derivative) يمتلك فعالية مثبّطة للميكروبات داخل الخلوية بالإضافة للجراثيم إيجابية وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية ومنها جراثيم البروبونية العديدة، قد تعود تأثيراته واسعة الطيف لقدرته العالية على النفوذ لداخل حقيقيّات وبدائيات النوى. [252] يمتلك الأزيثرومايسين خواص صيدلانية حركية تجعله يصل بسرعة من الدّم للنسج الملتهبة، ويبقى هناك بتركيز عالية أعلى من التراكيز المثبّطة الدنيا لمعظم العوامل الممرضة. [252] إن التعديلات البنوية الناجمة عن استبدال ذرة النيتروجين على حلقة اللاكتون بمجموعة ميتيل تحمي الأزيثرومايسين من التفكك بالحمض المعدي، وبالتالي إطالة نصف عمره الذي يصل إلى 68 ساعة، مما يتيح إمكانية إعطائه بجرعة وحيدة يومية، حيث يعطى الأزيثرومايسين بنظام جرعات متقطّعة (250-500 ملغ باليوم ثلاث مرّات أسبوعياً). [242]

يتمّ استقلاب الأزيثرومايسين كبدياً بسبل أخرى غير سبيل الP450 مما يقلّل من التداخلات الدوائية. [243] يعدّ الأزيثرومايسين جيّد التحمل مع تأثيرات جانبية مقبولة وتشكل الاضطرابات الهضمية والإسهال أكثر تأثيراته

الجانبية شيو عاً. [93]

بالتالي نظراً لفعالية الأزيثرومايسين ضدّ الجراثيم في الزجاج، وقدرته على اختراق النّسج، وطول نصف عمره، وأمانه، اعتبر خياراً مناسباً لعلاج العدّ الشائع. وقد أظهرت العديد من الدّراسات فعاليّته ونجاحه بعلاج العدّ. [22,242,302]

كما وجدت بعض الدراسات أنه مكافئ لفعالية الدوكسيسيكليين وقد يتفوّق عليه. [242,302]

تتوافق المكروليدات خاصة الإريثرومايسين والروكسيثرومايسين والأزيثرومايسين مع نسبة عبور ضئيلة عبر المشيمة، حيث أظهرت إحدى الدراسات أنه بالنسبة للأزيثرومايسين فإن نسبة 2.6% فقط من الدواء الذي يصل للطرف الأمومي من الشريان المشيمي يعبر المشيمة للقسم الجنيني. [253]

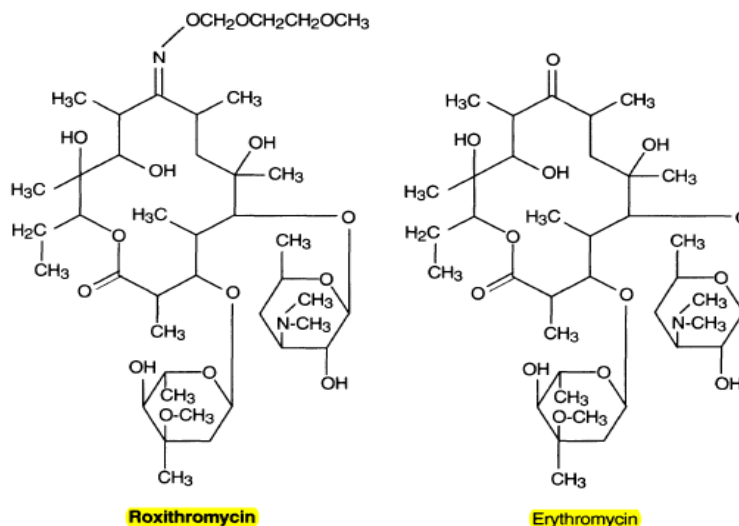
لم تجد الدراسات المجراة على الحيوانات أي دليل على حدوث أذية للأجنة بعد التعرض للأزيثرومايسين. [254]

تمت عام 2006 أول دراسة تقديمية Prospective study لتقييم أمان الأزيثرومايسين خلال الحمل من خلال مراقبة 123 امرأة حامل تعرّضوا للأزيثرومايسين خلال الحمل للتأكد من عدم وجود أي تشوهات كبرى ماسخة للأجنة، وتمت أيضاً مراقبة أي آثار أخرى وتسجيلها كالأجهاض العفوي ومتلازمة الألم الجنيني والعمر الحمل عند الولادة بالإضافة لمتوسط وزن الولادات. لم يكن هناك زيادة في نسبة التشوهات الكبرى فوق الرقم القاعدي 1-3% عند النساء الحوامل الذين تعرّضوا للأزيثرومايسين خلال الحمل مما يقترح أن الأزيثرومايسين يعدّ خياراً علاجياً آمناً في الحمل. [255]

❖ الروكسيثرومايسين:

○ لمحة عامة عن الدواء:

الروكسيثرومايسين صاّد نصف صناعي من زمرة 14 membered macrolide يختلف عن الإريثرومايسين



باستبدال مجموعة keto group -9 بسلسلة جانبية إيتير أوكسيمية مع فعالية حيوية في الزجاج مشابهة للإريثرومايسين. [256]

كما الأريثرومايسين فقد عدلت حلقة اللاكتون A الإريثرونوليدية لمنع تثبيط الدواء بواسطة الحمض المعدي. [256] كما توضح الصورة رقم (20):

صورة رقم (20) بنية الروكسيثرومايسين والإريثرومايسين. [256]

آلية تأثير الروكسيثرومايسين كبقية المكلوليدات بتعطيل اصطناع البروتينات في البكتيريا عن طريق ارتباطه مع تحت الوحدة 50S وتعد ألفة الروكسيثرومايسين للهدف أقل من الإريثرومايسين، ولكن يعوض ذلك بتركيزه العالي في الدم والنسج كما يتركز الروكسيثرومايسين أيضا بنسبة عالية داخل البالعات ومتعدّدات النوى. [257] تختلف الحرائك الدوائية للروكسيثرومايسين اختلافا كبيرا عن الدواء الأم الإريثرومايسين حيث يزيد التركيز البلازمي للدواء مقابل المنحنى الزمني بعد إعطاء جرعة وحيدة (150 ملغ) من الروكسيثرومايسين بـ 16.2 ضعف مقابل التركيز البلازمي بعد إعطاء جرعة وحيدة (250 ملغ) من الإريثرومايسين. [258] يمتاز الروكسيثرومايسين بوجوده بتركيز عالية في البلازما والنسج وسوائل الجسم بنسبة أعلى من التركيز المثبط الأدنى لـ 90% من البكتيريا MIC90. [259,260]

○ استخداماته:

أثبت الروكسيثرومايسين فعاليته في علاج الإنتانات التنفسية العلوية والسفلية والإنتانات الجلدية وإنتانات النسيج الضام والإنتانات البولية والتناسلية والإنتانات الفموية السنية. [258] وقد ذكر نجاح العلاج بالروكسيثرومايسين بالإنتانات الجلدية وإنتانات النسيج الضام بنسبة 77-100% من الحالات في دراسات سابقة غير مقارنة. [261]

في دراسة ثنائية التعمية قورن علاج الإنتانات الجلدية بالروكسيثرومايسين فمياً بجرعة 150 ملغ مرتين يومياً مقابل الدوكسيسيكليين فمياً بجرعة 200 ملغ مرة يومياً، وتم الحصول على نتائج وفعالية متشابهة. [262] كما وجد Bernard et al أن الروكسيثرومايسين فعال بشكل مماثل للبنسلين في علاج الحمرة. [263]

○ الجرعة وطريقة الإعطاء:

جرعة الروكسيثرومايسين للبالغين 300 ملغ يومياً، إما بجرعة وحيدة أو مقسمة على جرعتين، معظم البروتوكولات العلاجية كانت تعتمد على إعطائه بجرعة 300 ملغ يومياً مقسمة على جرعتين (150 ملغ مرتين يومياً)، قام Pechere بدراسة 1588 مريضاً عولجوا بالروكسيثرومايسين لإنتانات مختلفة وكانت النتائج متماثلة بالنسبة لطريقتي الإعطاء. [264]

جرعة الأطفال 5-8 ملغ/كغ يومياً مقسمة على جرعتين. [265]

يجب أن يعطى الروكسيثرومايسين على الأقل 15 دقيقة قبل الطعام، يستقلب كبدياً بشكل أساسي، لذلك يجب تخفيض الجرعة بنسبة 50% عند وجود قصور كبدى بينما لا تعدل الجرعة عند المسنين أو المصابين بقصور كلوي. [265]

○ التأثيرات الجانبية:

راقب Marsac فعالية الدواء وأمانه وتحملته عند 32405 مريضاً عولجوا بالروكسيثرومايسين للإنتانات التنفسية، ووجد أنه جيد التحمل وكانت نسبة حدوث آثار جانبية 4% من العينة وتشكل الاضطرابات الهضمية 75-80% من مجمل التأثيرات الجانبية للدواء. [266]

كما تم في دراسة أخرى متابعة 477 طفل عولج بالروكسيثرومايسين لتقييم أمانه وتحملته عند الأطفال، وكانت النتائج مشابهة لتلك عند البالغين (نسبة حدوث تأثيرات جانبية 4.2% من الحالات). [267]

كما أثبتت الدراسات السمية على الفئران أن التحمل الكبدي للروكسيثرومايسين كان أفضل من الأريثرومايسين ومشتقاته. [294]

○ الروكسيثرومايسين في الحمل:

يعبر الروكسيثرومايسين المشيمة للجنين بنسبة 4% من كمية الدواء الذي يصل للقسم الأمومي من الشريان المشيمي. [253]

لا توجد دراسات كافية عن أمان استخدام الروكسيثرومايسين أثناء الحمل ماعدا دراسة تمت في كوريا الجنوبية عام 2006، تمت فيها مراقبة 20 حامل تعرضوا للروكسيثرومايسين في المراحل المبكرة من الحمل وقورنوا مع 170 حاملاً لم يتعرضوا لأي عامل ماسخ للأجنة خلال فترة الحمل، كان متوسط مدة التعرض للروكسيثرومايسين 4 أسابيع بجرعة 300 ملغ/يومياً، كانت النتائج متقاربة بين المجموعتين من حيث العمر الحولي عند الولادة والوزن الجنيني، كما لم تسجل أي تشوهات جنينية في هذه المجموعة مقابل تسجيل 3 حالات في مجموعة الشاهد بنسبة 1.8% من الولادات. [268]

○ الروكسيثرومايسين في العد:

أثبتت دراسات عالمية عديدة فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العد الشائع. [21,23,32,55,64]

تعود فعالية الروكسيثرومايسين في العد لعدة أمور أهمها:

- للروكسيثرومايسين فعالية مثبطة لجراثيم البروبونية العدية مثبتة، حيث عزلت 17 سلالة من جراثيم البروبونية العدية من آفات زوانية لأشخاص مصابين بالعد، 14 سلالة منهم كانت حساسة على الروكسيثرومايسين بتركيز أقل من 0.2 µg/ml. [23]

- يصل الروكسيثرومايسين للآفات العدية بتركيز علاجية فعالة. [56]

- للروكسيثرومايسين تأثير مثبت لإنتاج الليياز وجاذبات العدلات الكيميائية من جراثيم البروبونية العدية بشكل مستقل عن تأثيرها المثبط الجرثومي. [57]

- يثبط الروكسيثرومايسين الإنتاج المفرط للأوكسجين الفعال من العدلات المهاجرة للآفات العدية. [52,65]

- قد يكون للروكسيثرومايسين دور مضاد أندروجيني فقط في حالات فرط الحساسية للأندروجين. [30]

■ **تريميتوبريم سلفاميثوكسازول Trimethoprim – Sulfamethoxazole:**

إن مشاركة التريميتوبريم والسلفاميثوكسازول فعالة أيضاً في علاج العد، وينبغي استخدامها للحالات الشديدة غير المستجيبة على الصادات الأخرى، وذلك نظراً للتأثيرات الجانبية المحتملة والتي تتضمن اضطرابات دموية، مثل: فقر الدم اللاتنسجي، وقلة العدلات، ونُدرة المحببات، ونقص الصفائح، بالإضافة للاضطرابات الهضمية،

والحساسية الضيائية، والطفوح الدوائية، حيث لوحظ حدوث تفاعلات جلدية عديدة، أخطرها: متلازمة ستيفن جونسون، وانحلال البشرة النخري السمي. [196,227]

ويستخدم التريميتوبريم وحده أيضاً بعلاج العد، حيث يعطى بجرعة 400-600 ملغ/اليوم، [228] الدلائل على فعاليته منخفضة وقليلة بالمقارنة مع التتراسيكلين. [229]

■ سيفاليكسين Cephalixin:

ينتمي إلى السيفالوسبورينات الجيل الأول، وهو يخترق الوحدة الشعرية الزهمية بشكل ضعيف نظراً لأنه محب للماء وكاره للدم. وتبين أنه يقتل جراثيم البروبيونية العدية في الزجاج، ولكن قد يعود سبب نجاح علاج العد بالسيفاليكسين الفموي إلى تأثيراته المضادة للالتهاب أكثر من خواصه المضادة للجراثيم. [93,230]

لم ينصح باستخدامه لعلاج العد بسبب خطر تطور مقاومة جرثومية عليه خصوصاً من قبل جراثيم العنقودية المذهبة. [93]

■ الكليندامايسين Clindamycin:

يعد الكليندامايسين محباً للدم بشدة، وهو فعال جداً في علاج العد، ولكنه يسبب التهاب كولون غشائي كاذب بسبب فرط نمو المطثيات العسيرة مما حد من استعماله بشكل جهازى. [93,231]

■ الدابسون الفموي Oral Dapson:

يستخدم الدابسون الفموي غالباً لعلاج أدواء العدلات الجلدية، ويمكن أن يفيد بالعد الالتهابي الشديد وبحالات محددة من العد المعند. [93]

يعطى بجرعة 50-100 ملغ باليوم لمدة 3 أشهر، ويجب فحص مستويات G6PD قبل البدء بالعلاج مع مراقبة منتظمة لتطور أي اضطراب بوظائف الكبد أو انحلال دم. [93]

رغم أن فعالية الدابسون الفموي أقل موثوقية من الإيزوترينوتين في علاج العد إلا أنه يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار في الحالات الشديدة التي لا يكون فيها الإيزوترينوتين خياراً علاجياً. [93]

10-2-2- المعالجة الهرمونية Hormone-Based Therapies:

قد تكون المعالجة الهرمونية فعالة جداً عند الإناث المصابات بالعد سواء كانت المستويات المصلية للأندروجين مرضية أم لا. [67] يهدف العلاج الهرموني إلى معاكسة تأثيرات الأندروجين على الغدة الزهمية، ويمكن تحقيق ذلك بواسطة مضادات الأندروجين أو عبر أدوية تثبط الإنتاج الداخلي له من المبيض أو الكظر والتي تتضمن مانعات الحمل الفموية ومناهضات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية بالإضافة للقشرانيات السكرية. [93]

■ مانعات الحمل الفموية Oral Contraceptives:

تحتوي مانعات الحمل الفموية بشكل عام على الاستروجين والبروجستين، وهي تعاكس تأثير الأندروجين عبر العديد من الآليات، حيث تثبط إنتاج الأندروجينات من المبيض عبر تثبيط إطلاق موجّهات الأفتاد وبذلك تمنع الإباضة وتنقص مستويات الأندروجين المصلية، وبالتالي تنقص إنتاج الزهم. كما يزيد الاستروجين من اصطناع الغلوبولين الرابط

للهرمونات الجنسية SHBG، وبالتالي يزيد مستويات التستوسترون المرتبط وينقص مستويات التستوسترون الحر، كذلك يعاكس الاستروجين عمل الاندروجين على الغدد الزهمية بشكل مباشر [196,244]. وعلى الرغم من أن البروجستين نشاطاً اندروجينياً داخلياً إلا أن بعض أنواعه أبدت خصائص مضادة للاندروجين مثل (cyproterone acetate, drospirenone). كما أن وجوده بموانع الحمل الفموية المركبة يقلل خطر سرطان البطانة والذي يعرف أنه يحدث عند إعطاء الاستروجين غير المعاكس unopposed [3,67]. وقد حصلت ثلاثة أنواع من مانعات الحمل الفموية على موافقة إدارة الغذاء والدواء FDA-approved لمعالجة العد الشائع، [245] وهي تشمل:

- (1) Ortho Tri-Cyclen: مانع حمل فموي ثلاثي الطور يتألف من Norgestimate بجرعة (180, 215, 250 ملغ) مع ethinyl estradiol بجرعة (35 مكغ). [246]
 - (2) Estrostep: يتألف من ethinyl estradiol بجرعة متدرجة (20-35 مكغ) بالتشارك مع norethindrone acetate بجرعة (1 ملغ). [247]
 - (3) Yaz: يحتوي على ethinyl estradiol بجرعة ثابتة (20 مكغ) مع drospirenone بجرعة (3 ملغ) مع تغطية لمدة 24 يوم. [3,93]
- بينما يحوي الدواء ذو الاسم التجاري Yasmin® على ethinyl estradiol بجرعة ثابتة (30 مكغ) مع drospirenone بجرعة 3 ملغ. [3]
- تشمل التأثيرات الجانبية لمانعات الحمل الفموية: الغثيان والإقياء واضطراب الطمث وزيادة الوزن ومضض في الثدي. وتتضمن الاختلاطات النادرة والأكثر خطورة ارتفاع التوتر الشرياني والاضطرابات الخثارية (كالخثار الوريدي العميق والصمات الرئوية). [67]

■ مضادات الأندروجين Antiandrogens:

○ السيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate:

مضاد أندروجين بروجيستيني يعمل على حصر مستقبل الأندروجين، وهو مرخص لعلاج العد في معظم الدول الأوروبية، ولكن ليس في الولايات المتحدة. [3]

تحوي مانعات الحمل الفموية التقليدية على سيبروتيرون أسيتات Cyproterone acetate بجرعة (2 ملغ) مع إينثيل استراديول ethinyl estradiol بجرعة (35 أو 50 مكغ)، وهي تعد المعالجة المفضلة للنساء بسن النشاط التناسلي المصابات بعد هرموني. [67]

○ السبيرولاكتون Spironolactone:

يعمل على حصر مستقبل الأندروجين ويثبط أنزيم 5- α -reductase وقد تبين أنه ينقص مستوى الزهم

ويحسنّ العدّ عند إعطائه بجرعة 50-100 ملغ مرتين يومياً، [248] ولكن استخدامه في علاج العدّ غير موافق عليه من قبل FDA. [196,249]

ترتبط التأثيرات الجانبية بالجرعة، وتتضمن عدم انتظام الطمث، ومضض في الثدي، وصداع، وتعب، بالإضافة لارتفاع بوتاسيوم الدم، [67] كما يجب تجنبه بالحمل لخطورة حدوث تأنيث للجنين الذكر. [3]

○ الفلوتاميد Flutamide:

هو حاصر غير ستيرويدي لمستقبلات الاندروجين موافق عليه من قبل FDA لعلاج سرطان البروستات، وقد يكون مفيداً في علاج العدّ عند النساء بجرعة 62.5-500 ملغ باليوم، [67] إلّا أنّ استخدامه في هذا المجال غير موافق عليه من قبل FDA. [196]

وتشمل تأثيراته الجانبية عدم انتظام الطمث، ومضض في الثدي، وصداع، بالإضافة لاضطرابات هضمية، وقد ترافق استخدامه مع سمية كبدية شديدة مرتبطة بالجرعة والعمر، لذلك يجب مراقبة وظائف الكبد بحذر، كما يجب تجنبه أثناء الحمل بسبب خطورة تأنيث الجنين الذكر. [67,250]

■ مناهضات الهرمون المطلق لموجّهات الأقنار

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist : مثل leuprolide (Lupron)

تعمل على تثبيط إفراز موجّهات الأقنار من الغدة النخامية وبالنّتيجة تثبيط إنتاج السّتيروئيدات من المبيض لدى النساء، وتستخدم هذه الأدوية في علاج فرط الاندروجين المبيضي. [93] وقد أظهرت فعالية في علاج العدّ والشّعرانية لدى المريضات الإناث سواء بوجود اضطرابات غذية أم لا، ولكن استخدامها محدود بسبب تأثيراتها الجانبية والتي تتضمن أعراض الضهي وترقق العظام. [93,251]

10-2-3-الايزوتريتينوين Isotretinoin:

مشابه صناعي لفيتامين A حصل على موافقة الـ FDA عام 1982 لعلاج العدّ العقيديّ الكيسيّ الشديد المعند على العلاج. ومع مرور الوقت أظهرت الأشكال الأخرى للعدّ استجابة كبيرة على الإيزوتريتينوين الفمويّ بما في ذلك العدّ غير المستجيب على الصّادات الأخرى والعدّ الذي يترك ندبات بارزة، كما يكون فعالاً أيضاً بعلاج التهاب الأجرية بسلبيات الغرام والحببيوم الوجهي والعدّ الخاطف. [67,269]

إنّ السّمة البارزة للعلاج بالإيزوتريتينوين الفمويّ هو الشفاء الكامل للعدّ بمعظم الحالات وطول مدّة الشفاء والتي تمتدّ أشهر عدّة إلى سنوات لدى غالبية المرضى. [93]

وبالنسبة للآلية التي يعمل بها فهي غير معروفة تماماً، حيث يؤدي إلى تثبيط عمل الغدد الزهيمية والذي يستمر لدى بعض المرضى لمدة سنة على الأقل بعد العلاج به، بينما يعود إنتاج الزهم للمستوى الطبيعيّ لدى غالبية المرضى بعد 2-4 أشهر. [270] كما يقل عدد جراثيم البروبيونية العدية خلال فترة العلاج، ولكن يكون هذا النقص عابراً بشكل

عام، لأن الإيزوتريتينوين الفموي لا يملك تأثيراً مثبطاً للبروبيونية العدية ولكنه يؤثر عليها بشكل غير مباشر نتيجة نقص الليبيدات داخل الجريب والتي تعدّ ضرورية لنمو هذه الجراثيم. بالإضافة لذلك فهو يملك تأثيرات مضادة للالتهاب ومن المحتمل أنه يؤثر على نمط النقرن الجريبي. [93]

تتراوح جرعة اليوميّة الموصى بها لعلاج العدّ بين 0.5-1 ملغ/كغ/اليوم وتتخذ مع وجبة دسمة لزيادة الامتصاص. ويتمّ عادة البدء بجرعة 0.5 ملغ/كغ/اليوم لمدة شهر لتجنب اشتداد العدّ وتمكين المريض من الاعتماد على الآثار الجانبية المعتمدة على الجرعة، ثمّ تزداد جرعة البدء حسب تحمل المريض لهذه التأثيرات الجانبية، كما يمكن أن يفيد إعطاء الستيروئيدات الجهازية بشكل مرافق عند بداية العلاج بالحالات الشديدة لمنع اشتداد الحالة. وقد تبين أن الوصول لجرعة تراكمية 120-150 ملغ/كغ يقلّل خطر النكس. [67,93,270]

أظهرت دراسة أن العلاج بالإيزوتريتينوين الفموي لمدة 6 أشهر بجرعة منخفضة 0.25-0.4 ملغ/كغ/اليوم وبجرعة تراكمية 40-70 ملغ/كغ يمكن أن يكون فعالاً بعلاج العدّ متوسط الشدة مع تأثيرات جانبية أقل ورضا أكبر من قبل المريض. [271]

كما بينت إحدى الدراسات أن العلاج بالإيزوتريتينوين الفموي بنظام الجرعات المتقطعة (0.5 ملغ/كغ/اليوم لعشرة أيام من كل شهر لمدة 5 أو 6 أشهر) يمكن أن يكون فعالاً خاصة بالعدّ متوسط الشدة مع آثار جانبية أقل، ويوصى به لعلاج المرضى الذين لم يتحملوا الجرعة التقليدية. [272]

إن أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً للإيزوتريتينوين هي إصابة الجلد والأغشية المخاطية، والتي تكون معتمدة على الجرعة dose-dependent، وتشمل جفاف الشفتين والتهابهما، وجفاف العين، ومخاطية الفم والأنف، بالإضافة لجفاف معمّم بالجلد generalized xerosis، وهشاشة جلد skin fragility. كما تزيد الأخماج الجلدية خصوصاً بالعنقوديات المذهبة بسبب نقص الزهم، ومن التأثيرات الأخرى الممكنة حساسية ضيائية وتساقط شعر الفروة وحاصة بقعية وترقق وهشاشة الأظافر وتساقط الصفيحة الظفرية وداحس وتشكّل نسيج حبيبي حول الظفر شبيه بالحبيوم المقيح. [3,67]

وتتضمن التأثيرات الجانبية العينية: العشى الليلي، والتهاب الملحمة، والتهاب القرنية، وعتامات قرنية، والتهاب العصب البصري. [273] وسجل حدوث اضطراب سمع، [93] كما يمكن أن يترافق استخدام الإيزوتريتينوين مع حدوث ورم مخي كاذب أو ما يعرف بارتفاع التوتر الحميد داخل القحف، والذي يتظاهر بصداع شديد، وغثيان، وتشوش رؤية، ويزيد خطر حدوثه عند استخدامه بالمشاركة مع النتراسيكليينات. [274]

لم تظهر الدراسات الحديثة أي ترافق بين المعالجة بالإيزوتريتينوين وزيادة خطورة الاكتئاب، بل على العكس أدت معالجة العدّ إلى قلة انتشار الاكتئاب. [275] كما ذكرت دراسات أخرى تطور هجمة حديثة من الاكتئاب عند المعالجين بالإيزوتريتينوين أو بالصّادات على حدّ سواء، ممّا يقترح أن الاكتئاب يترافق مع العدّ بغض النظر عن المعالجة. [276]

يعدّ الألم العضليّ أكثر الشكايات العضلية الهيكلية شيوعاً ويشاهد لدى 15% من المرضى، ويجب تقييم مستويات كرياتين فوسفوكيناز creatine phosphokinase بالحالات الشديدة، [93,277] بالإضافة لذلك يؤثّر الإيزوترينينوين على تمعدن العظم حيث أدى استخدامه بشكل مزمن ومتكرر إلى ترقق بالعظام، بينما لم يظهر شوط علاجيّ واحد تأثيراً بارزاً على الكثافة العظمية، [93,278] كما أدى استخدامه لفترات طويلة وبجرعات عالية إلى حدوث فرط تعظم. [279]

أمّا بالنسبة للتأثيرات الهضمية فهي غير شائعة بشكل عام، وتشمل: غثيان، والتهاب مري، والتهاب معدة، والتهاب كولون. [280] وقد ذكرت تقارير وجود ارتباط بين تناول الإيزوترينينوين وبداية تطوّر أدواء الأمعاء الالتهابية IBD. [281] بينما أظهرت دراسات أخرى نتائج متضاربة فبعضها اقترح عدم وجود ترافق بينهما وبعضهم الآخر أبدى وجود ترافق مع التهاب الكولون القرصي فقط. [282,283]

قد يحدث ارتفاع بالشحوم الثلاثية و/أو الكوليسترول عند 20-50% من المرضى، ومن غير الشائع أن يكون هذا الارتفاع شديداً ويتطوّر نموذجياً خلال أول شهرين من المعالجة، كما يمكن أن يحدث صفرومات طفحية والتهاب معتكلة نزفيّ بحال الارتفاع الشديد بمستوى الشحوم الثلاثية. وتتمّ معايرة الشحوم قبل البدء بالعلاج، ثمّ كلّ شهر أول شهرين، ثمّ 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، وتناول الكحول، والداء السكري، ويجب إيقاف العلاج عند وصول مستوى الشحوم الثلاثية إلى 800 ملغ/دل. [284,285]

ويمكن أن يحدث ارتفاع عابر بخمائر الكبد لدى 15% من المرضى، ويوقف العلاج عند ارتفاعها ثلاثة أضعاف الطبيعي، [286] وتتضمن الشذوذات المخبرية الأخرى ارتفاع ESR ونقص البويض وزيادة أو نقص بالصقيحات وفقر دم. [3]

يعدّ الإيزوترينينوين الفمويّ مضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والإرضاع لأنه يمتلك القدرة على إحداث تشوهات ماسخة للأجنة teratogenicity، [287,288] لذلك يجب على المريضات أن يقدّمن اختبار حمل سلبياً واحداً على الأقل (في الولايات المتحدة اثنان) قبل البدء بالمعالجة ويكرّر بشكل منتظم (كلّ شهر)، [67,289] ويجب منع الحمل بوسيلتين فعالتين لمدة شهر قبل البدء بالعلاج، وأثناء المعالجة، وبعد شهر من انتهاء العلاج. [93,288]

10-2-4-الزنك الفموي Oral Zinc:

أظهرت الدراسات فائدة بارزة للزنك الفمويّ بعلاج الآفات الالتهابية خصوصاً غلوكونات الزنك بجرعة 200 ملغ/اليوم. [3]

10-3- علاجات أخرى للعد:

10-3-1 - الستيروئيدات القشرية Corticosteroid:

تبيّن أنّ تطبيق الستيروئيدات القويّة مثل الكلوبيتازول بروبيونات على العقيدات الالتهابية الفعّالة مرتين يوميّاً لمُدّة 5 أيام ينقص الالتهاب ضمنها بشكل واضح. [290]

كما أنّ حقن الستيروئيدات داخل الآفة (تريامسينولون أسيتونيد 2-5 ملغ/مل) يمكن أن يحسّن بسرعة من مظهر الكيسات والعقيدات الملتهبة والعميقة ويخفّف من إيلامها، وقد تتطلّب الكيسات الأكبر إجراء شق فيها وتفجيرها drainage قبل الحقن داخلها. ويجب ألاّ تتجاوز الكميّة الأعظميّة للستيروئيدات القشريّة المستخدمة داخل كلّ آفة 0.1 مل. [67]

10-3-2 - التقشير الكيميائي Chemical peeling:

يفيد استخدام المقشّرات الكيميائيّة منخفضة التركيز في تخفيف الزّوانات، وتشمل عوامل التقشير الأكثر شيوعاً حموض ألفا هيدروكسي منها (glycolic acid) وحمض الصّكّاف salicylic acid وحمض الخلّ ثلاثي الكلور trichloroacetic acid. حيث تقوم هذه المواد بإفّاق التصاق الخلايا المتقرّنة على فتحة الجريب، وتساعد على سقوط سدادة الزّوان، وهي تعدّ جيّدة التّحمّل عند معظم المرضى، كما يمكن أن تستخدم من قبل المريض في البيت أو ضمن عيادة طبيب الجلديّة. تتضمن التّأثيرات الجانيّة للتقشير الكيميائيّ التّحريش واضطّراب التّصبغ والتّندب. [67]

10-3-3 - المعالجات الفيزيائية Physical modalities:

قد يحسّن انتزاع الزّوان Comedo extraction من المظهر الجماليّ، ويساعد بتحسين الاستجابة العلاجيّة للعوامل الموضعيّة الحالة للزّوان. حيث تعصر expressed المحتويات الكيراتينيّة للزّوانات المفتوحة باستخدام مستخرج الزّوان comedo extractor، بينما بالزّوان المغلق يחדش السّطح بإبرة قياس 18-gauge أو شفرة قياس 11 ممّا يسمح بعصرها بصورة أسهل. وينبغي استخدام هذا الإجراء بالمشاركة مع ريتنويدات موضعيّة أو علاجات أخرى حالة للزّوان من أجل تحقيق الفائدة القصوى، كما يجب ألاّ يطبّق على الزّوانات الملتهبة أو البثرات بسبب خطر حدوث التّندب. [67]

يساعد الكيّ الخفيف Light cautery على التّخلص من الزّوانات العرطلة، والتي تكون غالباً بشكل رؤوس بيضاء وأحياناً قليلة بشكل رؤوس سوداء (تصل إلى 1.5 مم بالقطر)، ويمكن أن يتحسّن العدّ الكلوري باستخدامه أيضاً. [291,292] كما يعدّ فعّالاً فعّال أكثر من التريتينوين الموضعيّ لعلاج الزّوانات الضّخمة. [293]

10-3-4 - الضوء المرئي visible light:

ينقص الضوء الأزرق الآفات الالتهابية للعد الشائع مقارنة مع الشاهد. [295] وقد نال توصيات منخفضة القوة لعلاج العد الحطاطي البشري خفيف إلى متوسط الشدة. [3]

10-3-5- الليزر والمعالجة الضوئية الحركية

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

تقضي المعالجة الضوئية على جراثيم البروبيونية العدية عبر استهداف البورفيرينات المنتجة من قبل هذه الجراثيم، كما أنها تكبح طيفاً من السيوكينات قبل الالتهابية. [296,297]

بيّنت الدراسات أنّ معظم مصادر الضوء تساعد بمعالجة الآفات الالتهابية على المدى القصير، وقد أظهرت المعالجة الضوئية الديناميكية أكثر النتائج ثباتاً (وصلت نسبة التحسن إلى 68% باستخدام أمينوليفولينيك أسيد aminolaevulinic acid وميثيل أمينوليفولينيك methyl aminolevulinate والضوء الأحمر). [298]

حدث هجوم تام للعد بالمعالجة الضوئية الديناميكية مع أمينوليفولينيك أسيد المفعّل بالليزر الصبّاعيّ النابض طويل الموجة long- pulsed pulsed dye laser عند المرضى الذين فشل لديهم العلاج بالإيزوتريتينوين الفموي. [299] أظهرت دراسة مقارنة بين الليزر ذي الأشعة تحت الحمراء infrared laser وبين الدواء الغفل في علاج العد أنّه لا يوجد فرق بينهما، ولكن الليزر سبّب تحسناً عابراً للزوائد المفتوحة (الرؤوس السوداء). [300]

وقد تبين أنّ استخدام أمينوليفولينيك أسيد موضعياً مع الضوء المرئي واسع الحزمة (500–700 nm) يسبّب أذية فورية للخلايا الزهمية وبالتالي كبح إنتاج الزهم حتى 20 أسبوعاً بعد المعالجة، ممّا يؤدي إلى نقص واضح في جراثيم البروبيونية العدية لأسابيع عديدة. [301]

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

الفصل الثاني: الدراسات العالمية

هناك عدد قليل من الدراسات التي درست الروكسيثرومايسين في علاج العد الشائع، ولكن جميعها أثبتت أنه علاج فعال وآمن مع آثار جانبية قليلة.

- قُيِّمَت الدِّراسة اليابانيَّة عام 1996 [23] فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العدِّ الشائع سريريًّا. أُجريت الدراسة على 30 مريضاً تم توزيعهم في مجموعتين، المجموعة الأولى عولجوا بالروكسيثرومايسين فمويًّا بجرعة 150 ملغ مرة واحدة يوميًّا لمدة 8 أسابيع، أما المجموعة الثانية عولجوا بالروكسيثرومايسين فمويًّا بجرعة 300 ملغ مرَّة واحدة يوميًّا لمدة 8 أسابيع.

قُيِّمَ تحسُّن الآفات حسب مقياس من 6 درجات (تحسُّن جيد، تحسُّن متوسط، تحسُّن خفيف، لا تحسُّن، تدهور، لا تقييم)

وقُيِّمَ رضا المرضى عن فعاليَّة الدَّواء حسب مقياس من 6 درجات (فَعَّال جدًّا، فَعَّال بشكل متوسط، فَعَّال بشكل ضعيف، غير فَعَّال، لا تقييم).

أظهرت النتائج بعد 8 أسابيع تحسُّن الآفات سريريًّا لكلا المجموعتين، فقد أظهر 73.3% تحسُّناً جيداً ومتوسطاً، مع نسب أعلى للتحسُّن الجيد عند مجموعة العلاج بجرعة 300 ملغ يوميًّا.

كما أن 80% من المرضى وجدوا أن الدَّواء فَعَّال جدًّا أو فَعَّال بشكل متوسط.

اقتصرت التأثيرات الجانبيَّة على انزعاج هضمي خفيف عند مريض واحد فقط، وذكر أحد المرضى حدوث رعاف خفيف لم يعرف سبب ارتباطه بالمعالجة، ولكنه تراجع بعد إيقاف الدَّواء.
- كما قُيِّمَت الدِّراسة التركيَّة المجراة عام 2004 فعاليَّة الروكسيثرومايسين سريريًّا في علاج العدِّ الشائع وذلك بدراسة تعابريَّة مضبوطة بدواء غفل ثنائيَّة التعميَّة. Double blind Placebo-controlled and crossover trial [55]

شملت الدِّراسة 46 مريضاً وقد وزَّع المرضى عشوائياً على مجموعتين، المجموعة الأولى تلَقَّت علاجاً بالروكسيثرومايسين فمويًّا بجرعة 150 ملغ مرتين يوميًّا في الفترة الأولى، والتي امتدت "من الأسبوع الأول للرابع" (4 أسابيع)، ثم أعطوا دواء غفل بشكل أقراص مضغوطة فمويًّا مرتين يوميًّا في الفترة الثانية "من الأسبوع السَّابع للعاشر" (4 أسابيع)، مع وجود فترة فاصلة دون علاج لمدة أسبوعين بين الفترتين "الأسبوع الخامس و السادس".

أمَّا المجموعة الثانية فقد أعطوا دواء غفل بشكل أقراص مضغوطة فمويًّا مرتين يوميًّا في الفترة الأولى "من الأسبوع الأول للرابع" (4 أسابيع)، ثم عولجوا بالروكسيثرومايسين فمويًّا بجرعة 150 ملغ مرتين يوميًّا في الفترة الثانية "من الأسبوع السابع للعاشر" (4 أسابيع)، مع وجود فترة فاصلة دون علاج لمدة أسبوعين بين الفترتين "الأسبوع الخامس و السادس".

وقد حدَّدت شدَّة العدِّ عند المرضى تبعاً لـ the Leeds revised grading system.

في نهاية الفترة الأولى تناقص متوسط شدَّة العدِّ بشدَّة عند المجموعة الأولى مع فارق إحصائي مهم $p < 0.001$ ، بينما لم يكن هناك فارق إحصائي مهم بمتوسط شدَّة العدِّ بنهاية الفترة الأولى عند المجموعة الثانية ($p > 0.05$).

في نهاية الدراسة بعد انتهاء الفترة الثانية تناقص متوسط شدة العد بشكل واضح لدى المجموعتين مقارنة بالأرقام البدئية قبل بدء الدراسة، وذلك بفارق إحصائي مهم ($p < 0.001$)، ولم يكن هناك فارق إحصائي بمتوسط شدة العد بين المجموعتين الأولى والثانية في نهاية الدراسة ($p > 0.05$). عانى 3 مرضى فقط من تأثيرات جانبية للدواء تراوحت بين وهن، إسهال، وطفح جلدي بقعي حاك تراجعت جميعها بإيقاف الدواء. بالتالي أثبتت الدراسة أن الروكسيثرومايسين علاج فعال وآمن مع تأثيرات جانبية محدودة.

- في عام 2002 درست الدراسة اليابانية التأثير الكابح للروكسيثرومايسين على إنتاج الليياز وعاملات جذب العدلات الكيميائية المفترزة من جرثومة البروبونية العدية في الزجاج [57] و تبين أن فعالية الليياز وجذب العدلات تناقص بشدة بعد إضافة 8/1 من التركيز المثبط الأدنى Minimal Inhibitory Concentration MIC للروكسيثرومايسين بفارق إحصائي مهم $P < 0.01$ علماً أن هذا التركيز لا يؤثر على معدل النمو و التكاثر الجرثومي. ولهذا الكبح دور أساسي في إيقاف العملية الالتهابية في الآلية الإمراضية للعد.
- كما درست دراسة أخرى في اليابان عام 2009 دور الروكسيثرومايسين في تحسين نوعية الحياة لدى مرضى العد الشائع [31] شملت الدراسة 76 مريضاً حددت شدة العد لديهم حسب المقياس الياباني لشدة العد الذي يصنف المرضى إلى 4 مجموعات حسب عدد الآفات الالتهابية في كل نصف وجه (خفيف: 0-5، متوسط: 6-20، شديد: 21-50، شديد جداً: > 51)، أعطى المرضى علاجاً وحيداً بالروكسيثرومايسين الفموي بجرعة 300 ملغ يومياً لمدة 2-4 أسابيع، ومسح المرضى عبر تعبئة نوعين من نماذج الاستطلاع (J-DLQ و J-SKINDEX29) لتحري نوعية الحياة هؤلاء المرضى قبل العلاج وبعده. كانت نتيجة الدراسة تناقص شدة العد وتحسن مستوى نوعية الحياة عند المرضى بعد الانتهاء من العلاج بفارق مهم إحصائياً $p < 0.01$.

- أخيراً، قارنت الدراسة اليابانية عام 2011 فعالية كلاً من الروكسيثرومايسين والمينوسايكلين والفاروبينيم في علاج مرضى العد الشائع متوسط الدرجة لشديدها، ودور هذه العلاجات في تحسين نوعية الحياة لديهم [21] شملت الدراسة 150 مريض وزعوا في ثلاث مجموعات، مجموعة الروكسيثرومايسين شملت 50 مريضاً عولجوا بالروكسيثرومايسين فمويّاً بجرعة 150 ملغ مرتين يومياً، مجموعة الفاروبينيم شملت 51 مريضاً عولجوا بالفاروبينيم فمويّاً بجرعة 200 ملغ ثلاث مرات يومياً، ومجموعة المينوسايكلين شملت 49 مريضاً عولجوا بالمينوسايكلين فمويّاً بجرعة 100 ملغ مرة يومياً أو 50 ملغ مرتين يومياً. انسحب 24 مريضاً من

الدراسة وأجري التحليل الإحصائي على 126 مريضاً.

امتدت فترة المعالجة الجهازية لمدة 4 أسابيع ثم توبع المرضى بعدها لمدة 4 أسابيع تالية بعلاج موضعي. قُيِّم المرضى عبر إحصاء الآفات العدية الالتهابية وغير الالتهابية (الزؤان) عند بداية العلاج، ثم كل أسبوعين، حتى نهاية الدراسة، (8 أسابيع).

حسبت نسبة تحسن (أي نسبة تناقص) الآفات العدية خلال الدراسة، بالإضافة لتقييم التأثيرات الجانبية للمعالجة.

تناقصت نسبة الآفات العدية في المجموعات الثلاثة بين بداية العلاج ونهايته بفوارق مهمة إحصائياً $P < 0.05$ ، دون وجود فوارق مهمة إحصائياً بين المجموعات $P \geq 0.05$.

لتقييم نوعية الحياة اعتمد مقياس Skindex-16، حسبت القيم عند المرضى في المجموعات الثلاثة قبل العلاج، وعند نهاية العلاج، وبعد شهر من انتهائه، تحسن مستوى نوعية الحياة عند المرضى في المجموعات الثلاثة بفوارق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته $P < 0.05$ ، دون وجود فوارق مهمة إحصائياً بين المجموعات $P \geq 0.05$.

لم يذكر حدوث تأثيرات جانبية للمعالجة في مجموعة الروكسيثرومايسين، بالمقابل عانى 3 مرضى من الإسهال في مجموعة الفاروبينم، كما شكى مريضين في مجموعة المينوسايكلين من الغثيان والدوار، لم يكن هناك فروق مهمة إحصائياً بين المجموعات الثلاثة بالنسبة للتأثيرات الجانبية للعلاج $P \geq 0.05$.

الجزء الثاني: منهج البحث.

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد

مكان الدراسة:

أجريت الدراسة في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق.

مدة الدراسة:

امتدت الدراسة على مدى عام كامل (من عام 2020 عام حتى عام 2021).

التكلفة:

لا يوجد.

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معمة.

Open labeled randomized comparative prospective trial.

عينة الدراسة:

من مراجعي مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية ممن تحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة.

معايير القبول:

- 1- مرضى العد الخفيف والمتوسط درجة (2 و 3) حسب مقياس IGA لشدة العد.
- 2- عدم تلقي علاج التهابي مضاد للعد أو أدوية هرمونية خلال الأشهر الثلاثة السابقة لفترة الدخول بالدراسة.
- 3- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

معايير الاستبعاد:

- 1- الحمل أو الإرضاع.
- 2- وجود مرض جهازى كبدي.
- 3- مرضى العد الثانوي (سبب غدي صماوي، مهني، ميكانيكي...).
- 4- أمراض جلدية أخرى بالوجه (وردية حطاطية بشرية،...).
- 5- حساسية تجاه الدواء.

حجم العينة وطريقة الاعتيان:

- بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدّخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى (61) مريضاً، وقد وزعوا بشكل عشوائي رقمي (حيث وضع المرضى ذوو الأرقام الزوجية ضمن المجموعة الأولى والمرضى ذوو الأرقام الفردية ضمن المجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز.
- انقطع التّواصل مع 19 من مرضى (9 من المجموعة الأولى و10 من المجموعة الثانية)، لذا استبعدت بياناتهم وأجريت الدّراسة الإحصائية على بيانات المرضى الذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة، أي على بيانات 42 مريضاً (22 في المجموعة الأولى و20 في المجموعة الثانية).

أخلاقيات البحث:

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

طريقة إجراء الدّراسة:

- تمّت مقارنة المريض للمرّة الأولى في الزّيارة (0) حيث أخذت قصّة سريرية مفصّلة ثمّ يجري فحص سريريّ دقيق، وحصلت الباحثة على الموافقة المستنيرة بعد التّأكد من توافر شروط الدّخول إلى الدّراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتمّ بهذه الزّيارة حساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابية من حطاطات وبثرات وعقيدات وتقييم شدة العدّ حسب مقياس Michaelson's acne score، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكلّ مريض وتصوير الآفات.

• تمّ توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

1- المجموعة الأولى: وتمت تسميتهم المجموعة A وهم المرضى ذوو الرّقم الزوجي، عولجوا بالأزيترومايسين 500 ملغ فمويّاً مرّة يومياً لمدة ثلاثة أيام متتالية من كل أسبوع مع غسول يحوي حمض الصفصاف 2% مرّة يومياً لمدة 8 أسابيع.

2- المجموعة الثانية: وتمت تسميتهم المجموعة B وهم المرضى ذوو الرّقم الفردي، وتمّ علاجهم بالروكسيثرومايسين 150 ملغ فمويّاً مرتين يومياً مع غسول يحوي حمض الصفصاف 2% مرّة يومياً لمدة 8 أسابيع.

تمّت متابعة المرضى خلال فترة العلاج بشكل شهريّ، وفي كلّ مراجعة تمّ حساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابية من حطاطات وبثرات وعقيدات ثمّ قيست شدة العدّ حسب مقياس Michaelson's وتصوير الآفات بالإضافة لتقييم الآثار الجانبية للمعالجة.

ثم قِيم النّكس بعد شهر من نهاية العلاج.

حيث كانت متابعة المرضى على الشكل التالي:

- الزّيارة (0): تشخيص العدّ سريرياً وتقييم شدّته وإحصاء عدد الزّوانات والآفات الالتهابية بالإضافة لتسجيل معلومات المريض وتصوير الآفات والبدء بالعلاج.
- الزّيارة (1): بعد شهر من بدء العلاج، قِيمت شدّة العدّ وأحصي عدد الزّوانات والآفات الالتهابية وصورت الآفات مع تقييم حدوث أيّ اختلاط أو تأثير جانبيّ للعلاج وحساب درجة تحسن شدّة العدّ.
- الزّيارة (2): بعد شهرين من بدء العلاج قِيمت شدّة العدّ وأحصي عدد الزّوانات والآفات الالتهابية وصورت الآفات مع تقييم حدوث أيّ اختلاط أو تأثير جانبيّ للعلاج وحساب درجة تحسن شدّة العدّ.
- الزّيارة (3): بعد شهر من انتهاء العلاج وجرى فيها تقييم حدوث أي نكس.

• تحديد شدّة العدّ:

اختبرت درجة العد 2 و 3 (خفيف و متوسط) حسب مقياس Investigator's global assessment of Acne (IGA) معياراً لقبول دخول المرضى بالدراسة ويبين الجدول رقم (5) هذا المقياس.

الجدول رقم (5): مقياس IGA: Investigator's Global Assessment of Acne

الدرجة	الشدّة	الوصف
0	صافي clear	جلد طبيعي صافي، لا يوجد أيّ اندفاع عدّي.
1	تقريباً صافي Almost clear	عدد قليل جداً من الاندفاعات العدّية الزّوانية، مع وجود آفة التهابية صغيرة واحدة على الأكثر.
2	خفيف Mild	بعض الآفات العدّية الزّوانية، مع عدد قليل من الآفات العدّية الالتهابية (حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفات عقيدية.
3	متوسط Moderate	العديد من الآفات العدّية الزّوانية وبعض الآفات العدّية الالتهابية (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابية واحدة على الأكثر.
4	شديد Sever	العديد من الآفات العدّية الزّوانية والآفات العدّية الالتهابية (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفات العقيدية الكيسية.

وبعد ذلك أحصي عدد الزّوانات والآفات الالتهابية (حطاطات، بثرات، عقيدات) وحسبت شدة العد بشكل رقمي عند كل مريض حسب مقياس Michaelson's acne severity index.

يعتمد مقياس Michaelson على إحصاء عدد الآفات العدية ثم مضاعفتها بمقياس شدة حسب نوع كل آفة (0.5 للزّوان، 1.0 للحطاطات، 2.0 للبثرات، 3.0 للعقيدات، 4.0 للكيسات) ثم جمع النتائج للحصول على قيمة رقمية تمثل شدة العد عند المريض.

يبين الجدول رقم (6) مقياس Michaelson لشدة العدّ.

الجدول رقم (6):

"MASI" Michaelson's acne severity index مقياس شدة العد ل Michaelson [54]

معيار الشدة severity index	الآفة lesion
0.5	زؤان comedones
1.0	حطاطات papules
2.0	بثرات pustules
3.0	عقيدات ارتشاحات Infiltrates
4.0	كيسات cysts

• تقييم الفعالية العلاجية:

قيمت الفعالية العلاجية بالاعتماد على تغيير رقم شدة العدّ حسب مقياس Michaelson's acne severity index بين بداية العلاج ونهايته.

وصنفت درجة الاستجابة للعلاج إلى ثلاث مجموعات تبعاً لنقص عدد الآفات، وبالتالي مشعر الشدة مقارنة مع الأرقام القاعدية عند بدء العلاج.

حيث عدّ تحسن رقم شدة العد بأقل من 50% تحسن ضعيف (poor)، بين ال 50 وال 80% تحسن متوسط (moderate)، أكثر ويساوي 80% تحسن جيد (good).

poor response (< 50%), moderate response ($\geq 50\% < 80\%$), good response ($\geq 80\%$).

• تقييم الآثار الجانبية:

قيم تطوّر الآثار الجانبية من أعراض هضمية (اسهال، ألم بطني، غثيان) بالإضافة لأي أثر جانبي آخر ملاحظ خلال فترة العلاج وسجلوا في الزيارات 1 و 2.

• تقييم النكس:

تمت متابعة المرضى بعد شهر من إيقاف المعالجة وعرف النكس بأنه أي ارتفاع في رقم مشعر شدة العد MASI عن آخر قيمة مسجلة عند المريض عند انتهاء العلاج.

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المستخدمة:

تشمل هذه الدراسة إحصاءات وصفية (شراحاً وصفيّاً) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (نوع العلاج، الجنس، العمر، مدة الشكاية، والتأثيرات الجانبية) كما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات والاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS Statistics v25)، حيث استخدمنا ما يأتي:

- استخدمنا اختبار كاي مربع (Chi Square) لدراسة دلالة الفروق بين المجموعة أ Group A (المجموعة المعالجة بالأزيترومايسين) والمجموعة ب Group B (المجموعة المعالجة بالروكسيثرومايسين) بالنسبة لمتغير جنس المرضى، مقارنة نسبة التحسن لدى أفراد المجموعتين (تحسن جيد- تحسن متوسط - تحسن ضعيف)، الفروق بين المجموعتين بالنسبة للتأثيرات الجانبية التي ظهرت خلال فترة العلاج، والفروق في نسب حدوث النكس بين المجموعتين بعد شهر من العلاج .
 - استخدمنا اختبار ت للعينات المترابطة (Paired Samples t test) لدراسة دلالة الفروق في تبدل شدة العد بين بداية العلاج ونهايته في كل مجموعة من مجموعتي العلاج.
 - استخدمنا اختبار ت للعينات المستقلة (Independent Samples t test) لدراسة دلالة الفروق بين المجموعة أ Group A (المجموعة المعالجة بالأزيترومايسين) والمجموعة ب Group B (المجموعة المعالجة بالروكسيثرومايسين) بالنسبة لمتوسط أعمار المرضى، متوسط مدة الشكاية، و متوسط شدة العد في بدء العلاج وبعد شهر وفي نهاية العلاج (بعد شهرين من بدء العلاج).
 - استعنا ببرنامج (Microsoft Excel) لتوضيح النتائج التي توصلنا إليها بالأشكال والمخططات البيانية المناسبة. وقد اعتمدنا في تقدير الفروق الإحصائية على مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي عندما تكون قيمة P-(Value) أعلى من مستوى الدلالة (0.05) يعدّ الفرق المشاهد غير مهم إحصائياً، في حين أنه عندما تكون قيمة P-(Value) أصغر من مستوى الدلالة (0.05) يعدّ الفرق المشاهد مهماً إحصائياً، وهو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتمّ مقارنتهما (أي أنه مهم إحصائياً).
-

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

أولاً- الدراسة الوصفية:

شملت الدراسة البدئية 61 مريضاً ممكن حققوا معايير الدخول، وزّعوا بشكل عشوائي رقمي على مجموعتين (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والزوجية للمجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز. انقطع التواصل مع 19 مريضاً من الدراسة، استبعدت بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على 42 مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية موزعين على مجموعتي العلاج. وفيما يلي وصف عينة الدراسة حسب المتغيرات الديموغرافية:

1-1- توزيع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج:

الجدول رقم (7) يبين التوزيع التكراري والنسبي حسب مجموعة العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات مجموعتي العلاج

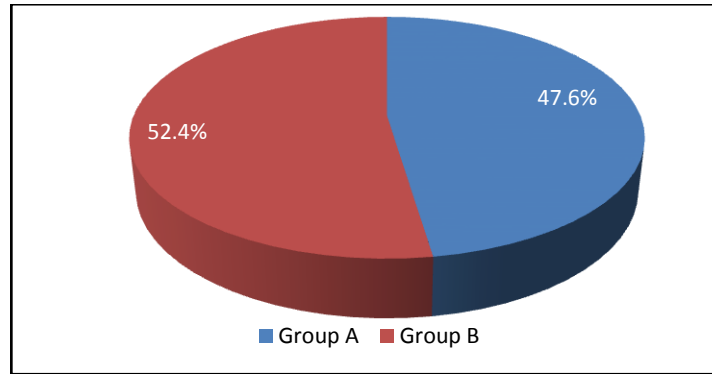
Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	المجموعة
P-Value	Chi-Square			
0.758	0.095	47.6%	20	Group A
		52.4%	22	Group B
		100%	42	المجموع

شملت المجموعة الأولى 20 مريضاً وسيكون رمزها ضمن الدراسة الحالية **Group A** المجموعة أ، بلغت نسبة المرضى فيها (47.6%)، وهي مجموعة المعالجين بالأزيترومايسين فمويًا بجرعة 500 ملغ مرة واحدة يوميًا لمدة 3 أيام متتالية من كل أسبوع مع غسل يحوي حمض الصفصاف 2% مرة يوميًا لمدة 8 أسابيع. أما المجموعة الثانية فشملت 22 مريضاً، سيشار إليها ضمن الدراسة الحالية **المجموعة ب Group B**، بلغت نسبة المرضى فيها (52.4%)، وهي مجموعة المعالجين بالروكسيثرومايسين فمويًا بجرعة 150 ملغ مرتين يوميًا غسل يحوي حمض الصفصاف 2% مرة يوميًا لمدة 8 أسابيع.

طبق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي العلاج فكانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.758) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد أفراد المجموعة أ **Group A** وعدد أفراد المجموعة ب **Group B** عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$).

ويبين المخطط رقم (1) ذلك:

المخطط البياني رقم (1) يبين التوزيع النسبي حسب نوع العلاج

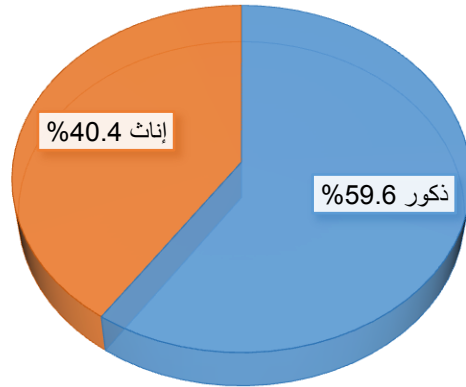


1-2- توزيع عينة الدراسة حسب الجنس:

الجدول رقم (8) التوزيع التكراري والنسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات متغير الجنس وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		Group B	Group A			
0.491	0.475	25	12	13	العدد	ذكر	الجنس
		59.6%	54.6%	65.0%	النسبة المئوية		
		17	10	7	العدد	أنثى	
		40.4%	45.4%	35.0%	النسبة المئوية		
		42	22	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

المخطط البياني رقم (2) توزيع الذكور والإناث في
العينة المدروسة



شملت العينة المدروسة 25 ذكراً و 17 أنثى، فكانت نسبة الذكور في العينة المدروسة الكاملة (59.6%)، مقابل (40.5%) من الإناث.

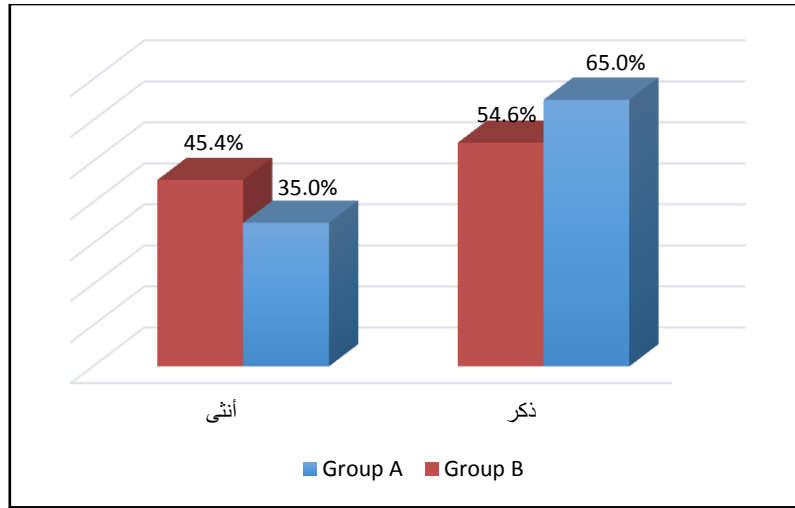
و يبين المخطط رقم (2) ذلك:

أما بالنسبة لتوزيع الذكور والإناث في مجموعتي العلاج فقد بلغ عدد الذكور في المجموعة أ 13 Group A ذكراً بنسبة (65%) مقابل 7 من الإناث بنسبة (35%)، أما مجموعة العلاج ب Group B بلغ عدد الذكور فيها 12 ذكراً بنسبة (54.6%) مقابل 10 من الإناث بنسبة (45.4%).

لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج لاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بينها طبق اختبار كاي مربع لنجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.491$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$).

كما يبين المخطط رقم (3) ذلك:

المخطط البياني رقم (3) التوزيع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



1-3- توزيع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط أعمار المرضى:

الجدول رقم (9) المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج

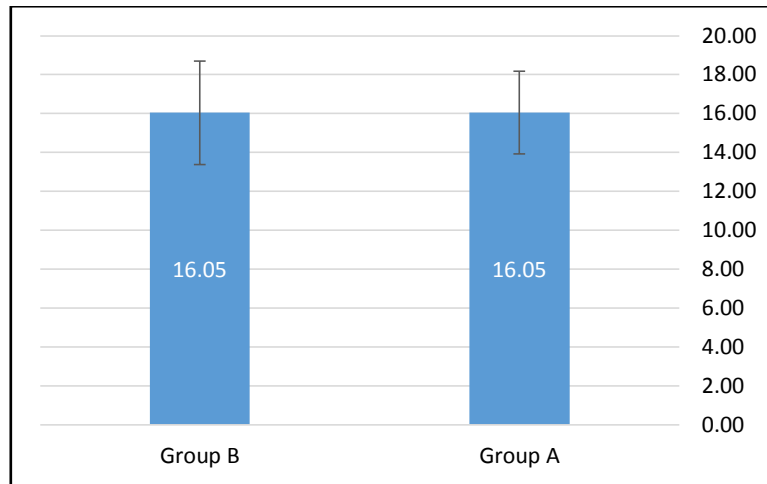
Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	العمر
P-Value	t							
0.995	0.006	20	12	2.139	16.05	20	Group A	
		23	12	2.663	16.05	22	Group B	
		23	12	2.399	16.05	42	Total	

من الجدول السابق نجد أن أفراد العينة المدروسة تراوحت أعمارهم من 12 إلى 23 سنة وذلك بمتوسط (16.05 ± 2.399) سنة.

وبالنسبة لتوزيع الأعمار حسب مجموعتي العلاج فقد تراوحت أعمار المرضى في مجموعة العلاج أ Group A بين 12 سنة إلى 20 سنة بمتوسط (16.05 ± 2.139) سنة، أما في مجموعة العلاج ب Group B كان العمر بين 12 سنة و 23 سنة بمتوسط (16.05 ± 2.663) سنة.

وبإجراء المقارنة بين أعمار مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.995$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (Group B – Group A) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، ويبين المخطط التالي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (4) متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



1-4- توزيع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط مدة الشكاية:

الجدول رقم (10) المتوسط والانحراف المعياري لمدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

Independent T-Test لمقارنة متوسط مدة الشكاية وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة (بالأشهر)	أصغر قيمة (بالأشهر)	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	مدة الشكاية
P-Value	T							
0.936	0.081	24.0	0.5	0.989	3.88	20	Group A	
		12.0	1.0	1.069	3.77	22	Group B	
		24.0	0.5	1.045	3.82	42	Total	

من الجدول السابق نجد أن مدة الشكاية لأفراد العينة المدروسة تراوحت من نصف شهر إلى 24 شهراً وذلك بمتوسط (3.82±1.045) شهراً وبتفصيل مدة الشكاية حسب مجموعتي العلاج تراوحت مدة شكاية المرضى في مجموعة العلاج أ Group A بين نصف شهر إلى 24 شهر بمتوسط (3.88±0.989) شهر، أما في مجموعة العلاج ب Group B تراوحت مدة الشكاية بين شهر إلى 12 شهر بمتوسط (3.77±1.069) شهر.

لاختبار صلاحية العينة للدراسة أجريت مقارنة بين مجموعتي الدراسة حسب مدة شكاية المرضى باستخدام اختبار

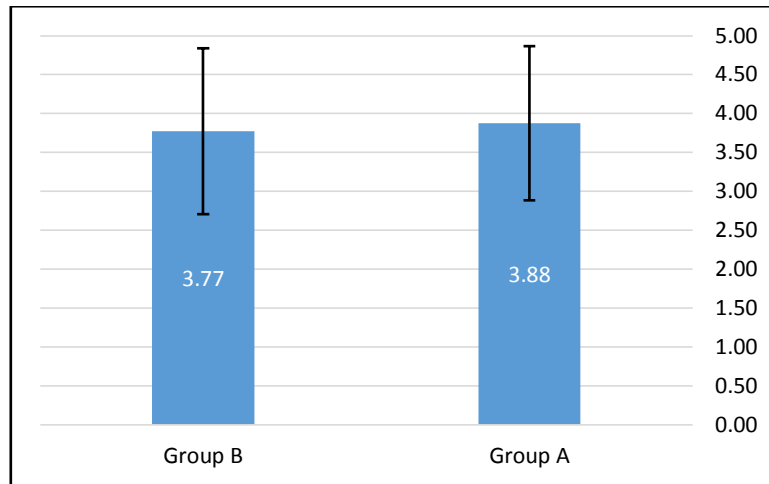
Independent T-Test لنجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.936) أكبر من مستوى الدلالة

الإحصائية (α = 0.05) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مدة الشكاية لأفراد العينة بالنسبة

لمجموعتي العلاج (Group B – Group A) عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، ويبين المخطط التالي

يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (5) متوسط مدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج



1-5- توزيع عينة الدراسة وفقاً لمتوسط شدة العد حسب مقياس مايكلسون

:Michaelson's Acne Severity Index (MASI)

الجدول رقم (11) المتوسط والانحراف المعياري لشدة العد وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط شدة العد وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	شدة العد (MASI) <u>Baseline</u>
P-Value	T							
0.088	- 1.746	26.0	5.0	5.762	13.28	20	Group A	
		27.5	7.5	5.027	16.18	22	Group B	
		27.5	5.0	5.522	14.80	42	Total	

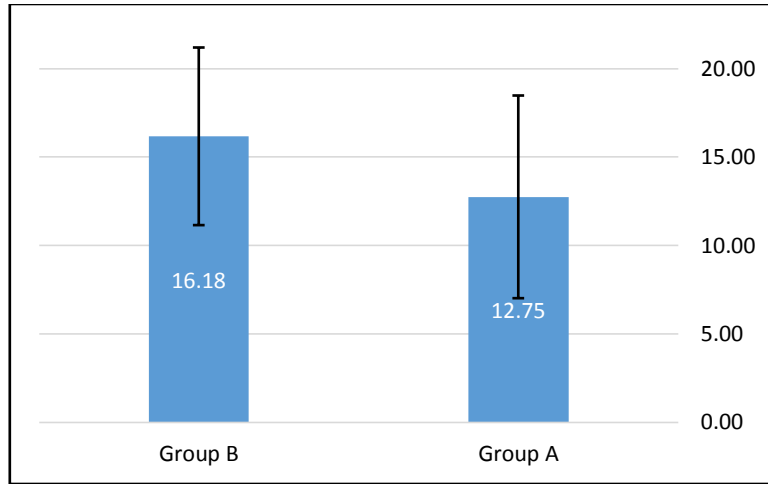
من الجدول السابق نجد أن شدة العد لأفراد العينة المدروسة حسب مقياس مايكلسون عند الدخول بالدراسة في الزيارة 0 (Baseline) تراوحت من 5 إلى 27.5، بمتوسط (14.80 ± 5.522) .

وبتفصيل المجموعات، في مجموعة العلاج أ Group A تراوحت شدة العد من 5 إلى 26 بمتوسط (13.28 ± 5.762) ، أما في مجموعة العلاج ب Group B تراوحت شدة العد من 7.5 إلى 27.5 بمتوسط (16.18 ± 5.027) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لشدة العد لاختبار صلاحية العينة للدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.088$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)

وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين شدة العدّ لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (Group A – Group B) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، ويبين المخطط التالي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (6) متوسط مدة الشكاية وفقاً لمجموعتي العلاج



ثانياً- نتائج الإحصاء التحليلي:

2-1- تقييم الفعالية العلاجية لكلّ من الدوائين المستخدمين:

2-1-1- متوسط شدة العدّ (I) MASI بعد أربعة أسابيع من العلاج لمجموعتي العلاج:

الجدول رقم (12) المتوسط والانحراف المعياري لشدة العد (MASI I) بعد أربعة أسابيع من العلاج وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط شدة العد بعد أربعة أسابيع وفقاً لنوع العلاج

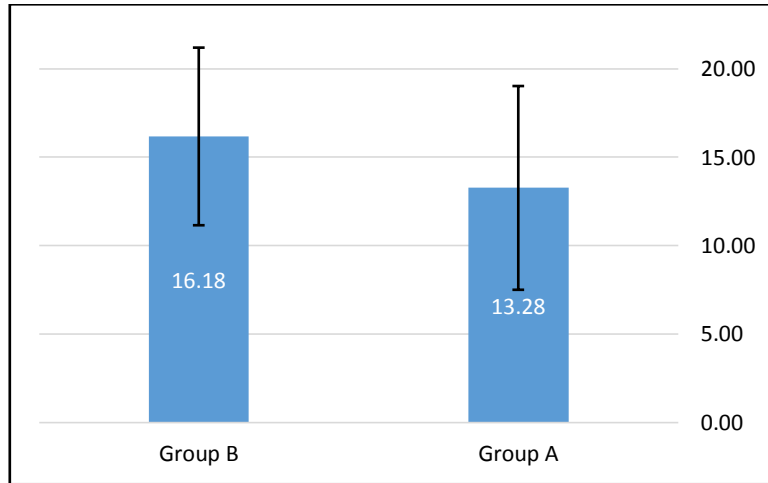
Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	شدة العد (MASI I)
P-Value	T							
0.421	-0.814	14.0	2.5	3.438	6.43	20	Group A	
		16.0	1.0	3.334	7.29	22	Group B	
		16.0	1.0	3.371	6.87	42	Total	

من الجدول السابق نجد أن شدة العد بعد الأسبوع الرابع MASI I للعينة المدروسة تراوحت بين 1 و16، بمتوسط (6.87 ± 3.371) .

حيث تراوحت شدة العد بعد الأسبوع الرابع MASI I في مجموعة العلاج أ Group A من 2.5 إلى 14 بمتوسط (6.43 ± 3.438) ، أما في مجموعة العلاج ب Group B تراوحت من 1 إلى 16 بمتوسط (7.29 ± 3.334) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لشدة العد بعد الأسبوع الرابع **MASI I** باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.421$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين شدة العد بعد الأسبوع الرابع **MASI I** لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (Group B – Group A) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والمخطط الآتي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (7) متوسط شدة العد بعد الأسبوع الرابع **MASI I** وفقاً لمجموعتي العلاج:



2-1-2- متوسط شدة العد (II) **MASI** بعد ثمان أسابيع من العلاج لمجموعتي العلاج:

جدول (13) متوسط شدة العد بعد 8 أسابيع **MASI II** في العينة المدروسة الكاملة و في مجموعتي العلاج المجموعة أ Group A والمجموعة ب Group B:

شدة العد (MASI II)	المجموعة	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	أصغر قيمة	أكبر قيمة
	Group A	20	2.05	1.459	0.5	5.5
	Group B	22	2.57	2.078	0.0	7.0
	Total	42	2.32	1.807	0.0	7.0

من الجدول السابق نجد أن شدة العدّ عند العينة المدروسة بعد الأسبوع الثامن **MASI II** تراوحت بين 0 و 7، بمتوسط (2.32 ± 1.807) .

في مجموعة العلاج أ Group A تراوحت شدة العدّ بعد الأسبوع الثامن **MASI II** بين 0.5 و 5.5 بمتوسط

المجموعة	العدد	متوسط شدة العد البدئية مع MASI BL الانحراف المعياري	متوسط شدة العد بعد 8 أسابيع مع MASI II الانحراف المعياري	Paired T-Test		
				t	DF	P-Value
Group A	20	13.28 ± 5.762	2.05 ± 1.459	8.644	38	<0.001
Group B	22	16.18 ± 5.027	2.57 ± 2.078	11.735	42	<0.001
Total	42	14.80 ± 5.522	2.32 ± 1.807			

(2.05 ± 1.459) ، أما في مجموعة العلاج ب Group B تراوحت شدة العدّ بين 0 و 7 بمتوسط (2.57 ± 2.078) .

جدول رقم (14) المتوسط و الانحراف المعياري لشدة العدّ البدئية (**MASI BL (Baseline)**) ولشدة العدّ في نهاية العلاج بعد 8 أسابيع **MASI II** للعينة الكاملة ولكلا المجموعتين لمقارنة تغيير متوسط شدة العدّ بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة الواحدة

من الجدول السابق نجد أن متوسط شدة العدّ في المجموعة أ Group A قبل البدء بالعلاج **MASI BL** كان (13.28) ± 5.762 وذلك مقابل (1.459 ± 2.05) عند نهاية العلاج بعد 8 أسابيع **MASI II**.

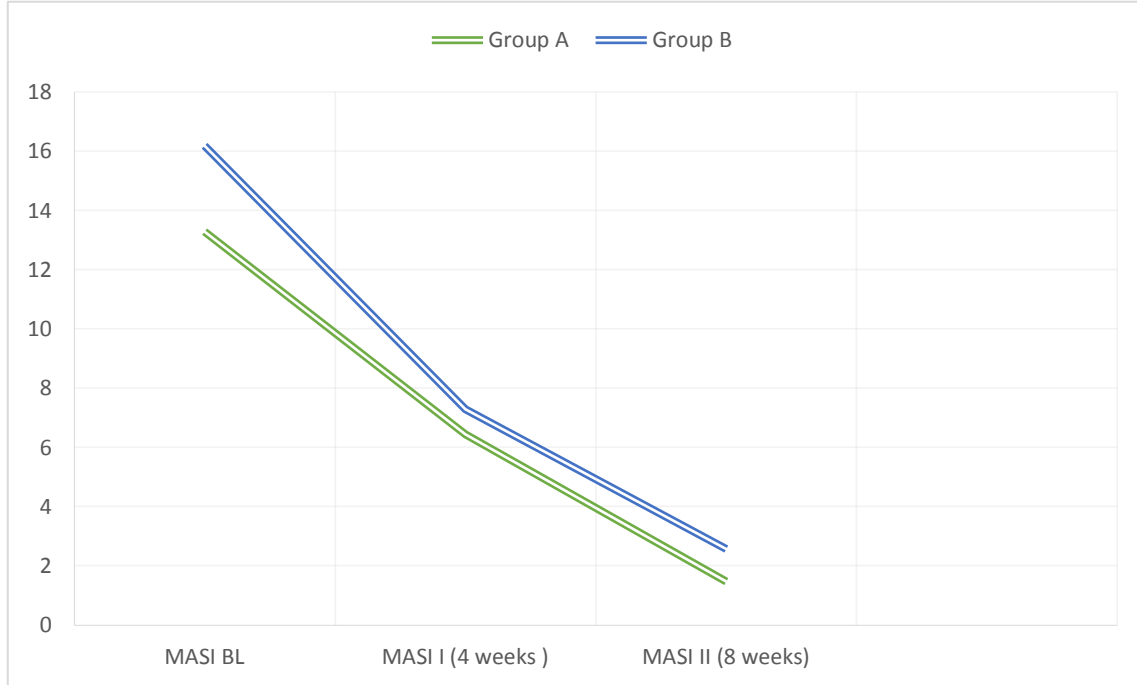
لمقارنة تغيير شدة العدّ بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة أ Group A طبق اختبار paired t-test وكانت قيمة المعنوية الإحصائية (**P-value: <0.001**) وهي أصغر من قيمة الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي توجد فروق مهمة إحصائية بين بداية العلاج ونهايته، مما يدلّ على فعالية الأزيثرومايسين في علاج الآفات العديدة.

في المجموعة ب Group B كان متوسط شدة العد قبل البدء بالعلاج **MASI BL** (16.18 ± 5.027) مقابل (2.57) ± 2.078 عند نهاية العلاج بعد 8 أسابيع **MASI II**.

لمقارنة تغيير شدة العد بين بداية العلاج ونهايته في المجموعة ب Group B طبق اختبار paired t-test وكانت قيمة

المعنوية الإحصائية ($P\text{-value} < 0.001$) وهي أصغر من قيمة الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي توجد فروق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته، مما يدل على فعالية الروكسيثرومايسين في علاج الآفات العدية. كما يبين المخطط التالي:

المخطط البياني رقم (8) يوضح انخفاض متوسط معيار شدة العد MASI بين بداية العلاج ونهايته.



2-1-3- مقارنة متوسط شدة العد (MASI II) بعد ثمانية أسابيع من العلاج بين مجموعتي العلاج:

الجدول رقم (15) المتوسط والانحراف المعياري لشدة العد (MASI II) بعد ثمانية أسابيع وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط شدة العد بعد ثمانية أسابيع وفقاً لنوع العلاج

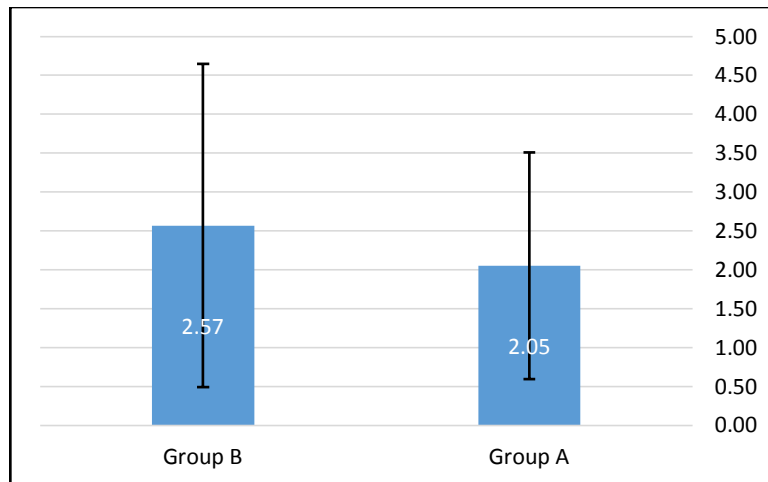
Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحرا ف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	شدة العد (MASI II)
P-Value	T							
0.360	-0.926	5.5	0.5	1.459	2.05	20	Group A	
		7.0	0.0	2.078	2.57	22	Group B	
		7.0	0.0	1.807	2.32	42	Total	

من الجدول السابق نجد أن شدة العد عند العينة المدروسة بعد الأسبوع الثامن **MASI II** تراوحت بين 0 و 7، بمتوسط (2.32 ± 1.807) .

في مجموعة العلاج أ Group A تراوحت شدة العد بعد الأسبوع الثامن **MASI II** بين 0.5 و 5.5 بمتوسط (2.05 ± 1.459) ، أما في مجموعة العلاج ب Group B تراوحت شدة العد بين 0 و 7 بمتوسط (2.57 ± 2.078) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لشدة العد بعد الأسبوع الثامن **MASI II** باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.360$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين شدة العد بعد الأسبوع الثامن **MASI II** لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (Group B – Group A) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والمخطط التالي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (9) متوسط شدة العد بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج



2-2- تقييم التحسن لدى أفراد العينة عبر مراحل العلاج:

عدت الباحثة في هذه الدراسة تحسن مقياس شدة العد **MASI** لدى المريض الواحد بنسبة أقل من 50% أنه تحسن ضعيف Poor، بين الـ 50% و الـ 80% بأنه تحسن متوسط، وتحسنه بنسبة أكثر من 80% بأنه تحسن جيد.

2-2-1- تحسن أفراد العينة بعد الأسبوع الرابع (الزيارة 1):

الجدول رقم (16) يبين التوزع التكراري والنسبي لنسبة التحسن لدى أفراد العينة بعد الأسبوع الرابع وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نسبة التحسن بعد الأسبوع الرابع وفقاً لمجموعتي العلاج

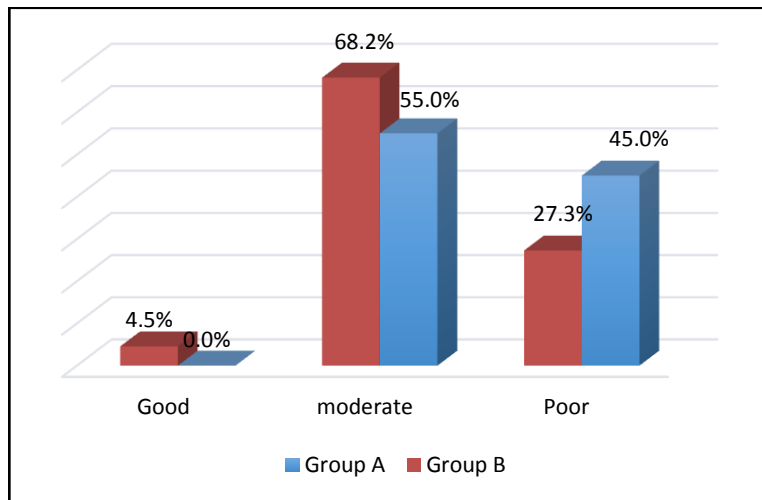
Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		Group B	Group A			
0.346	2.125	15	6	9	العدد	Poor	نسبة التحسن
		35.7%	27.3%	45.0%	النسبة المئوية		
		26	15	11	العدد	Moderate	
		61.9%	68.2%	55.0%	النسبة المئوية		
		1	1	0	العدد	Good	
		2.4%	4.5%	0.0%	النسبة المئوية		
		42	22	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

بعد الأسبوع الرابع من العلاج حُسبت نسبة التحسن بالعلاج لدى كل فرد من أفراد العينة، فبلغت نسبة التحسن للضعيف Poor (35.7%)، ونسبة التحسن المتوسط moderate (61.9%)، ونسبة التحسن الجيد Good (2.4%)،

بتفصيل المجموعات، الذين تعالجوا في المجموعة A بلغت نسبة التحسن للضعيف Poor (45%)، ونسبة التحسن المتوسط moderate (55%).

أما الذين تعالجوا في المجموعة ب Group B فبلغت نسبة التحسن الضعيف Poor (27.3%)، ونسبة التحسن المتوسط moderate (68.2%)، ونسبة التحسن الجيد Good (4.5%).
 وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات نسبة التحسن (Poor – moderate – Good) وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.346) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات نسبة التحسن وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والمخطط التالي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (10) التوزيع النسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الرابع وفقاً لمجموعتي العلاج



2-2-2- تحسين أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن (الزيارة 2):

الجدول رقم (17) يبين التوزيع التكراري والنسبي لنسبة التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نسبة التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		Group B	Group A			
0.867	0.028	0	0	0	العدد	Poor	نسبة التحسن
		0.0%	0.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		11	6	5	العدد	Moderate	
		26.2%	27.3%	25.0%	النسبة المئوية		

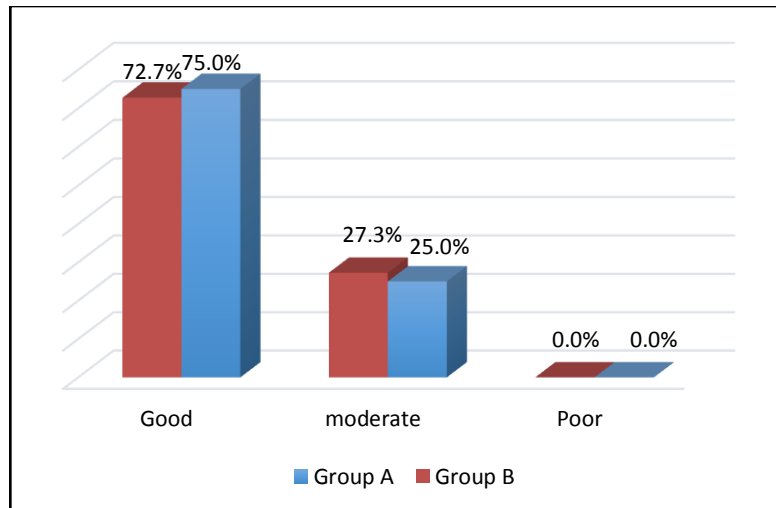
حُسبت نسبة التحسن لدى أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن من العلاج، فبلغت نسبة التحسن الضعيف Poor (0%)،

ونسبة التحسن المتوسط moderate (26.2%)، ونسبة التحسن الجيد Good (73.8%).

بتفصيل مجموعتي العلاج، في المجموعة أ Group A فبلغت نسبة التحسن الضعيف Poor (0%)، ونسبة التحسن المتوسط moderate (25%)، ونسبة التحسن الجيد Good (75%)، بينما عند المرضى الذين تعالجوا في المجموعة ب Group B فبلغت نسبة التحسن الضعيف Poor (0%)، ونسبة التحسن المتوسط moderate (27.3%)، ونسبة التحسن الجيد Good (72.7%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات نسبة التحسن (Poor – moderate – Good) بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.867$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات نسبة التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والمخطط التالي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (11) التوزع النسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج



2-2-3- تحسّن أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن (الزيارة 2) وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة الواحدة وفي مجموعتي العلاج:

أولاً: تحسّن أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن (الزيارة 2) وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة أ group A (المجموعة المعالجة بالأزيترومايسين):

الجدول رقم (18) يبين التوزيع التكراري والنسبي لنسب التحسّن بعد الأسبوع الثامن وتوزّعها حسب الجنس في المجموعة أ group A ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نسبة التحسّن بعد الأسبوع الثامن في المجموعة أ group A:

Chi-Square Tests		Total	ذكور	نساء	نسبة التحسن	
P-Value	Chi-Square	5	2	3	العدد	Moderate
0.175	1.831	25%	10%	15%	النسبة المئوية	
		15	11	4	العدد	Good
		75%	55%	20%	النسبة المئوية	
		20	13	7	العدد	المجموع total
		100	65%	35%	النسبة المئوية	

من الجدول السابق نجد أن، في المجموعة A (المجموعة المعالجة بالأزيترومايسين):

شكل الذكور نسبة 65% من أفراد المجموعة بينما شكّلت الإناث نسبة 35% .

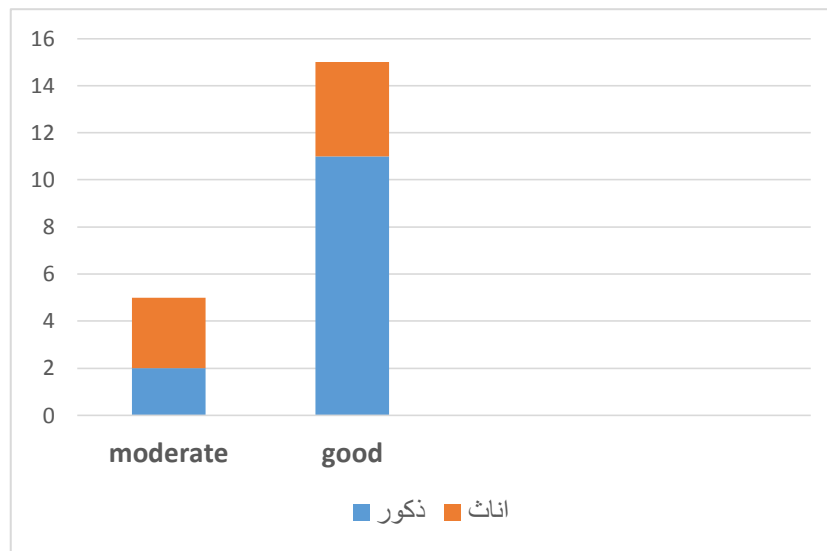
نسبة الذين كانت لديهم نسبة التحسّن متوسطة moderate في نهاية العلاج كانت 25% من أفراد المجموعة الكاملة، 15% منهم إناث و 10% ذكور.

نسبة الذين كانت لديهم نسبة التحسّن جيّدة Good كانت 75% من أفراد المجموعة الكاملة، 55% منهم ذكور و 20%

اناث.

بتطبيق اختبار كاي مربع chi square لمعرفة اذا كان هناك فرق بين تكرارات نسب التحسن عند نهاية العلاج وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة أ group A كانت قيمة الدلالة الإحصائية **P-Value: 0.175** أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات نسبة التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة أ وذلك عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$). كما هو موضح في المخطط البياني التالي:

المخطط البياني رقم (12) توزع نسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة أ group A:



ثانياً: تحسن أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن (الزيارة 2) وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة ب group B (المجموعة المعالجة بالروكسيثرومايسين):

الجدول رقم (19) يبين التوزيع التكراري والنسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وتوزعها حسب الجنس في المجموعة ب Group B ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نسبة التحسن بعد الأسبوع الثامن في المجموعة ب group B:

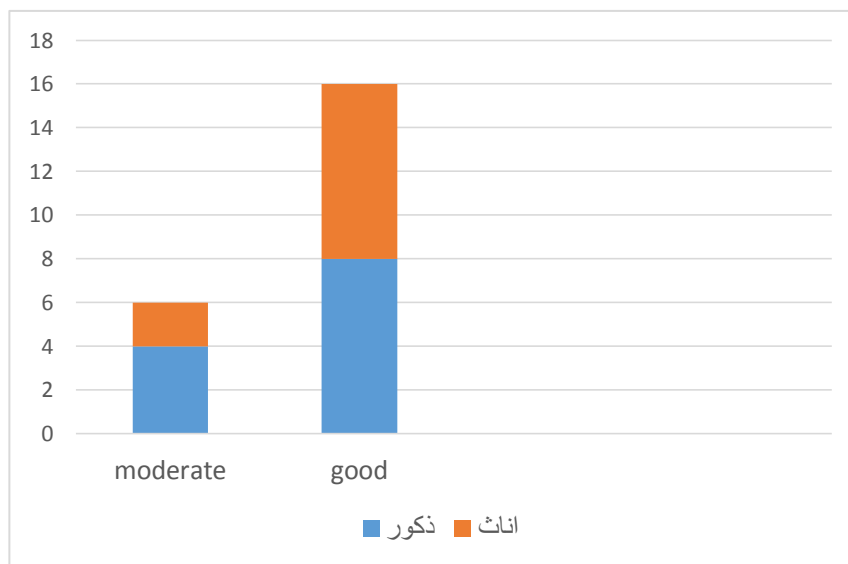
Chi-Square Tests		Total	ذكور	نساء	نسبة التحسن	
P-Value	Chi-Square	6	4	2	العدد	Moderate
0.484	0.488	27.2%	18.2%	9%	النسبة المئوية	Good
		16	8	8	العدد	

		72.8%	36.4%	36.4%	النسبة المئوية	
		22	12	10	العدد	المجموع
		100%	54.6	45.4%	النسبة المئوية	total

من الجدول السابق نجد أن، في المجموعة ب (المجموعة المعالجة بالروكسيثرومايسين):
 شكل الذكور نسبة 54.6% من أفراد المجموعة بينما شكّلت الإناث نسبة 45.4%.
 نسبة الذين كانت لديهم نسبة التحسّن متوسطة moderate بنهاية العلاج كانت 27.2% من أفراد المجموعة الكاملة،
 18.2% منهم ذكور و 9% نساء.
 نسبة الذين كانت لديهم نسبة التحسّن جيّدة good كانت 72.8% من أفراد المجموعة الكاملة، 36.4% منهم ذكور
 و 36.4% نساء.

بتطبيق اختبار كاي مربع chi square لمعرفة اذا كان هناك فرق بين تكرارات نسب التحسن عند نهاية العلاج مع
 متغير الجنس في المجموعة ب group B كانت قيمة الدلالة الإحصائية **P-Value:0.484** أكبر من مستوى
 الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات نسبة التحسن بعد الأسبوع الثامن
 وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة ب وذلك عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$).
 ويوضح المخطط البياني التالي ذلك:

المخطط البياني رقم (13) توزّع نسب التحسّن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمتغير الجنس في المجموعة ب group :



B

ثالثاً: تحسّن أفراد العينة بعد الأسبوع الثامن (الزيارة 2) وفقاً لمتغير الجنس في مجموعتي العلاج:

جدول رقم (20) يبين التوزيع التكراري والنسبي لنسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعي العلاج والجنس ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات نسبة التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعي العلاج والجنس:

Chi-Square Tests		Total	نوع العلاج		الجنس		نسبة التحسن
P-Value	Chi-Square		Group B	Group A			
0.392	0.782	6	4	2	العدد	ذكر	Moderate
		14.3%	18.2%	10.0%	النسبة المئوية		
		5	2	3	العدد	أنثى	
		11.9%	9%	15.0%	النسبة المئوية		
0.168	1.777	19	8	11	العدد	ذكر	Good
		45.2%	36.4%	55.0%	النسبة المئوية		
		12	8	4	العدد	أنثى	
		28.6%	36.4%	20.0%	النسبة المئوية		
		42	22	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

من الجدول السابق نجد:

- نسبة التحسن المتوسطّ moderate:

في المجموعة A الذكور (10%) والذكور في المجموعة B (18.2%).
في المجموعة A الإناث (15%) والإناث في المجموعة B (9%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات نسبة التحسن المتوسطة moderate بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج والجنس نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية $P\text{-Value} = 0.392$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات نسبة التحسن moderate بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج والجنس عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$).

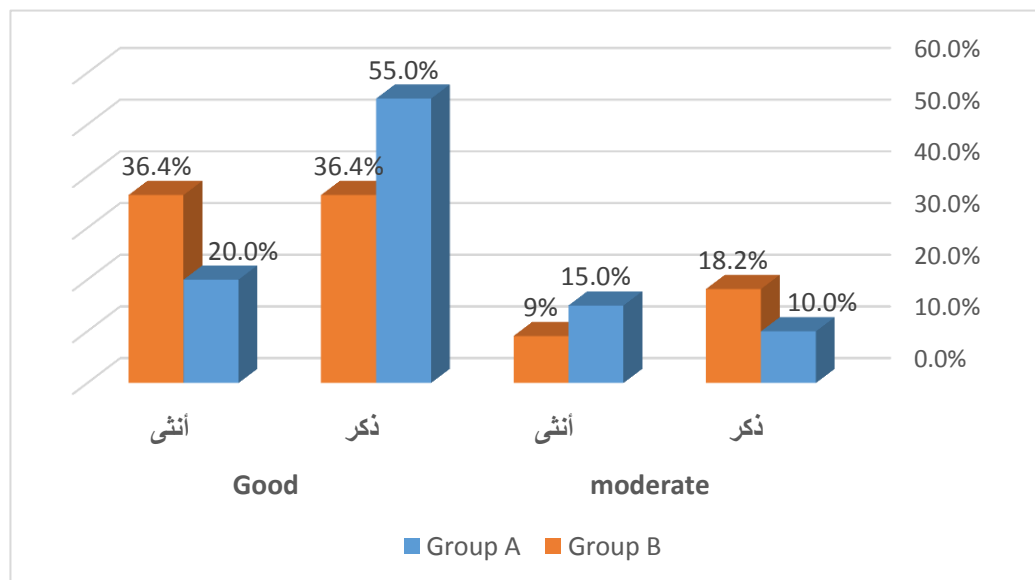
– نسبة التحسن الجيد Good:

في المجموعة A الذكور (55%) والذكور في المجموعة B (36.4%).
في المجموعة A الإناث (20%) والإناث في المجموعة B (36.4%).

وبتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات نسبة التحسن Good بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج والجنس نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية $P\text{-Value} = 0.168$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات نسبة التحسن Good بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج والجنس عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$).

والمخطط البياني التالي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (14) توزع نسب التحسن بعد الأسبوع الثامن وفقاً لمجموعتي العلاج والجنس:



2-3- الدراسة الإحصائية وتقييم تطوّر التأثيرات الجانبية خلال فترة العلاج:

استجوبت الباحثة المرضى بحثاً عن الآثار الجانبية للعلاج، وذلك بشكل شهريّ خلال فترة المعالجة التي امتدت لشهرين تأكدت من تراجع الأعراض خلال الزيارة الثالثة بعد شهر من إيقاف الدواء المعالج به. سُجّلت بيانات المرضى في جداول تكرارية توضّح تطوّر هذه الآثار الجانبية وبالتالي تحمل المرضى للعلاجات الموصوفة.

يوضح الجدول رقم (21) توزّع التأثيرات الجانبية للعلاج خلال فترة المعالجة على مجموعتي العلاج أ و ب

Group B		Group A		الفترة الزمنية المدروسة		التأثيرات الجانبية المسجلة
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد			
0%	0	5%	1	يوجد	الزيارة (1) بعد شهر	1-الاسهال
100%	22	95%	19	لا يوجد		
4.5%	1	25%	5	يوجد	الزيارة (2) بعد شهرين	
95.5%	21	75%	15	لا يوجد		
4.5%	1	25%	5	يوجد	Total	
95.5%	21	75%	15	لا يوجد		
4.5%	1	10%	2	يوجد	الزيارة (1) بعد شهر	2-الغثيان
95.5%	21	90%	18	لا يوجد		
9%	2	20%	4	يوجد	الزيارة (2) بعد شهرين	
91%	20	80%	16	لا		

				يوجد		
<u>9%</u>	<u>2</u>	<u>20%</u>	<u>4</u>	يوجد		
<u>91%</u>	<u>20</u>	<u>80%</u>	<u>16</u>	لا يوجد	Total	
0%	0	0%	0	يوجد	الزيارة (1)	3- الألم البطني
100%	22	100%	20	لا يوجد	بعد شهر	
0%	0	10%	2	يوجد	الزيارة (2)	
100%	22	90%	18	لا يوجد	بعد شهرين	
<u>0%</u>	<u>0</u>	<u>10%</u>	<u>2</u>	يوجد		
<u>100%</u>	<u>22</u>	<u>90%</u>	<u>18</u>	لا يوجد	Total	
0%	0	0%	0	يوجد	الزيارة (1)	
100%	22	100%	20	لا يوجد	بعد شهر	
4.5%	1	0%	0	يوجد	الزيارة (2)	4- صداع
95.5%	21	100%	20	لا يوجد	بعد شهرين	
<u>4.5%</u>	<u>1</u>	<u>0%</u>	<u>0</u>	يوجد		
<u>95.5%</u>	<u>21</u>	<u>100%</u>	<u>20</u>	لا يوجد	Total	

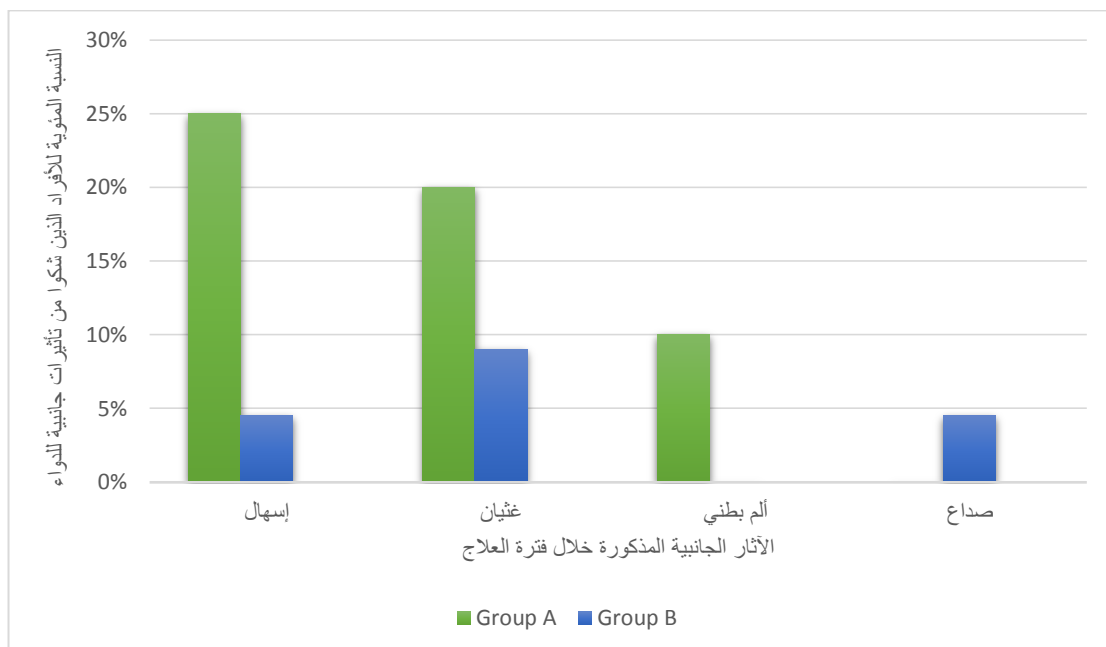
من خلال الجدول السابق نجد أنه:

عند الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع):

- سُجِّلَ عند أفراد المجموعة A Group A شكوى إسهال خفيف عند فرد واحد من المجموعة، كما سُجِّلَت شكوى شعور بالغثيان عند فردين منها، بالتالي كانت نسبة الإسهال في المجموعة A Group A في الزيارة الأولى 5% من أفراد المجموعة مقابل 10% للغثيان.
- بينما سُجِّلَت شكوى غثيان عند فرد واحد فقط من المجموعة B Group B عند الزيارة 1 مما يشكل نسبة 4.5% من أفراد المجموعة.

عند الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع):

- سُجِّلَ عند أفراد المجموعة أ Group A في الزيارة الثانية شكوى إسهال عند 5 أفراد كما سُجِّلَت شكوى غثيان عند 4 أفراد بالإضافة للألم البطني عند فردين من المجموعة، وبالتالي كانت النسب المئوية للأفراد الذين شكوا من تأثيرات جانبية للعلاج في المجموعة أ Group A كالتالي: (25% من أفراد المجموعة شكوا من إسهال، 20% من أفراد المجموعة شكوا من غثيان، 10% من أفراد المجموعة شكوا من ألم بطني). وقد تراجعت جميع هذه الأعراض عند إيقاف الدواء.
 - بينما سجل عند أفراد المجموعة ب Group B شكوى إسهال عند فرد واحد من المجموعة وشكوى غثيان عند فردين منها بالإضافة لتسجيل شكوى صداع عند فرد واحد، وبالتالي كانت النسب المئوية للأفراد الذين شكوا من تأثيرات جانبية للعلاج في المجموعة ب Group B كالتالي: (4.5% من أفراد المجموعة شكوا من إسهال، 9% من أفراد المجموعة شكوا من غثيان، 4.5% من أفراد المجموعة شكوا من صداع). وقد تراجعت جميع هذه الأعراض عند إيقاف الدواء.
- ويوضّح المخطط البياني التالي ذلك:
- المخطط البياني رقم (15) مقارنة تطوّر تأثيرات جانبية للدواء خلال فترة المعالجة بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة:



- قورن تطوّر التأثيرات الجانبية ككل في كلا المجموعتين خلال فترة المعالجة وإجراء اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات التأثيرات الجانبية للدواء وفقاً لمجموعتي العلاج كما هو موضح في الجدول التالي:
- الجدول رقم (22) يبين التوزع التكراري والنسبي لنتائج الآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج

Chi-Square Tests	المجموع	نوع العلاج	
------------------	---------	------------	--

P-Value	Chi-Square		Group B	Group A			
0.013	6.185	15	4	11	العدد	يوجد تأثيرات جانبية	التأثيرات الجانبية
		35.7%	18.2%	55.0%	النسبة المئوية		
		27	18	9	العدد	لا يوجد تأثيرات جانبية	
		64.3%	81.8%	45.0%	النسبة المئوية		
		42	22	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

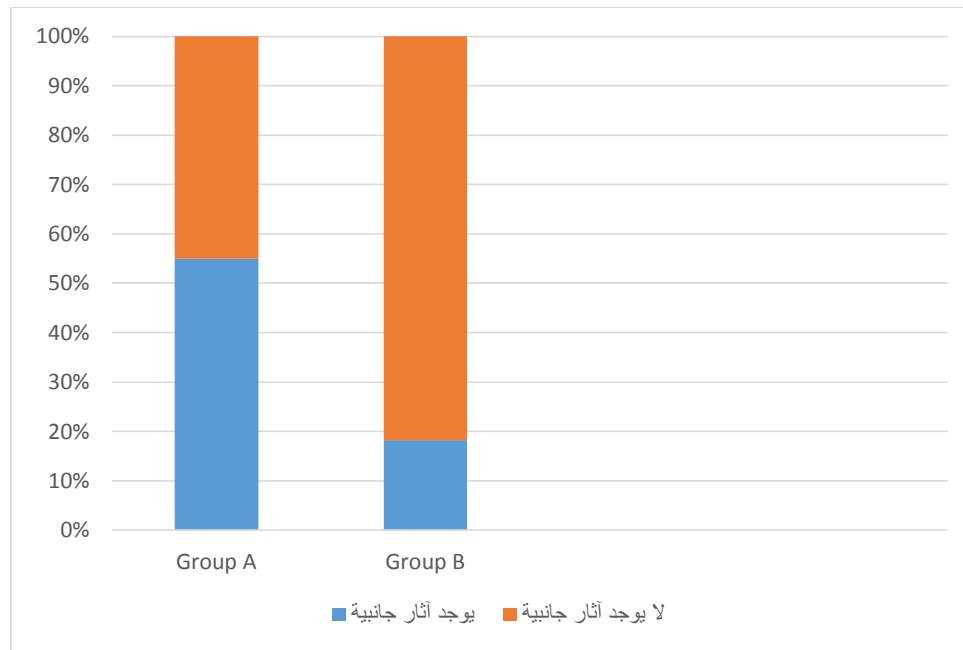
- من الجدول السابق نجد أنه في العينة المدروسة الكاملة (35.7%) من أفراد العينة عانوا من آثار جانبية للعلاج، و(64.3%) لم يشكوا من أي آثار جانبية.

بتفصيل المجموعات:

- أفراد العينة الذين عولجوا بالمجموعة أ Group A (مجموعة الأزيثرومايسين) سجل وقوع آثار جانبية عند (55%) من أفراد العينة، مقابل (45%) لم يسجل لديهم أي آثار جانبية للعلاج.
- أما أفراد العينة الذين عولجوا بالمجموعة ب Group B (مجموعة الروكسيثرومايسين) فهناك (18.2%) من أفراد العينة سجلت لديهم آثار جانبية، مقابل (81.8%) لم يسجل عندهم أي آثار جانبية للعلاج.

وبإجراء المقارنة بين تكرارات الآثار الجانبية في كل مجموعة من مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.013$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والمخطط التالي يبين ذلك:

المخطط البياني رقم (16) التوزيع النسبي لنتائج الآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج:



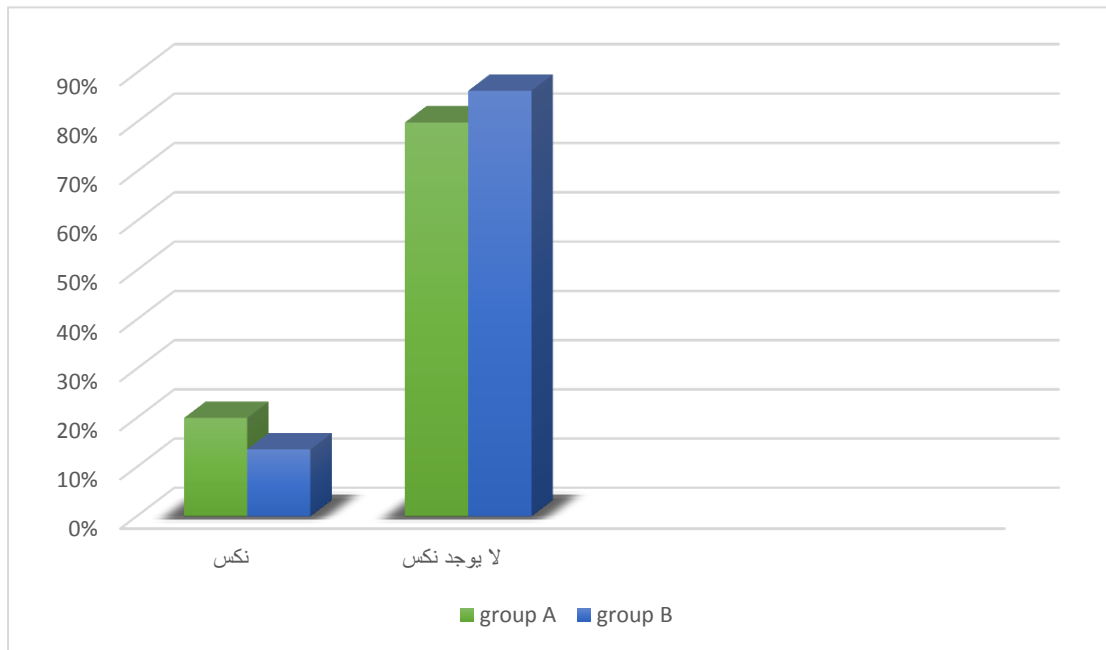
2-4- الدراسة الإحصائية لمعدل النكس:

عدّ المرض ناكساً في حال ارتفع رقم مشعر MASI Michaelson's acne severity index بعد شهر واحد عن آخر دلالة له عند انتهاء العلاج.

الجدول رقم (23) يبين التوزع التكراري والنسبي لنتائج النكس وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات النكس وفقاً لمجموعتي العلاج:

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		Group B	Group A			
0.313	1.018	7	3	4	العدد	يوجد نكس	النكس
		16.6%	13.6%	20.0%	النسبة المئوية		
		36	20	16	العدد	لا يوجد نكس	
		85.7%	86.4%	80.0%	النسبة المئوية		
		42	22	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

- من الجدول نجد أن النكس حدث عند 7 أفراد من العينة الكاملة بنسبة (16.6%).
وبتفصيل المجموعات :
 - في المجموعة أ Group A حصل نكس عند 4 مرضى بنسبة (20%) من أفراد المجموعة.
 - في المجموعة ب Group B حصل نكس عند 3 مرضى بنسبة (13.6%) من أفراد المجموعة.
- ولمعرفة إن كانت هناك فروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين بمعدل النكس، أجري اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات النكس في كل مجموعة من مجموعتي العلاج لنجد أن قيمة الدلالة الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.313$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات نكس وفقاً لمجموعتي العلاج عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$)، والمخطط التالي يبين ذلك:



المخطط البياني رقم (17) التوزيع النسبي لنتائج نكس وفقاً لمجموعتي العلاج:

الفصل الثالث: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية

- بيّنت الدراسة الوصفية تجانس صفات العينة بين مجموعتي العلاج من حيث الجنس، والعمر، ومدة الشكاية، ومتوسط شدة العد، مما يدل على صلاحية العينة للدراسة وإجراء المقارنات بين المجموعتين.
- كان متوسط أعمار العينة 16 سنة مما يتوافق مع الذروة العمرية لحدوث العد الشائع في المجتمع [50,65] كما كان هناك أرجحية طفيفة للذكور حيث شكّل الذكور نسبة 59.6% من العينة المدروسة مما يتوافق أيضاً مع وبائيات العدّ عند هذه الفئة العمرية. [44]
- أظهر الروكسيثرومايسين فعالية ملحوظة بالعلاج تجلّت بإنقاص متوسط شدة العدّ بفروق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته، حيث تبين بالمقارنة بين الزيارتين (0 و 2) انخفاض متوسط شدة العدّ في المجموعة بنسبة 84.1%، كما أن 73.8% من أفراد المجموعة كانت نسبة التحسن لديهم جيدة (أي أن مشعر شدة العدّ تحسن لديهم بنسبة أكثر من 80% بين بداية العلاج ونهايته).
- كل ذلك يدل على فعالية الدواء في علاج العدّ الالتهابي، وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات العالمية التي قيّمت فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العدّ. [21,23,55]
- تعزى فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العدّ الشائع لأسباب عدّة، أهمها فعاليته المضادة لبكتيريا البروبونية العديّة [32,23]، كما أنه يتوزّع بكفاءة في النّسج ويصل للآفات العديّة بتركيز علاجيّ، ففي دراسة متعدّدة المراكز في اليابان وجد أن التركيز المثبّط الأدنى للروكسيثرومايسين MIC ضد البروبونية العديّة هو $0.1 \mu\text{g/ml}$ (MIC 90) – $0.05 \mu\text{g/ml}$ (MIC 50) [32].
- درس تركيز الروكسيثرومايسين في الآفات العديّة بعد إدخاله فموياً فوجد بتركيز $0.54 \mu\text{g/ml}$ والذي يعدّ تركيزاً فعالاً علاجياً. [56] بالإضافة للفعالية المضادة للبكتيريا يمتلك الروكسيثرومايسين خواص مضادة ومثبّطة للعملية الالتهابية، حيث وجد أن له تأثيراً مثبّطاً على إنتاج الليياز وجاذبات العدلات الكيميائية من جراثيم البروبونية العديّة. [57] ففي دراسة أجريت في اليابان عام 2001 وجد أن تراكيز الليياز وجاذبات العدلات تناقصت بشكل

مهم بعد استخدام 8/1 من الجرعة القاتلة الدنيا دون أن يكون لهذه الجرعة أي أثر على معدل النمو الجرثومي. [57]

كما أن الروكسيثرومايسين يثبط إنتاج الأوكسجين الفعّال من العدلات المهاجرة الى الآفات العدية، وخصوصاً [52,65] superoxide radical anion, hydrogen peroxidase, and hydroxyl radical.

صمّم Shimane et al دراسة لتقييم فعالية الروكسيثرومايسين على إنتاج الساييتوكينات من الخلايا البدينة، وكانت النتيجة تدعم بشدة وجود تأثير مثبت للروكسيثرومايسين على وظيفة الخلايا البدينة وخصوصاً إنتاج الساييتوكينات. [58] أشار Scaglione et al. في دراسة أجريت على الفئران لتحرّي أثر الروكسيثرومايسين المضاد للالتهاب أن جرعة وقائية من الروكسيثرومايسين تثبّت الوذمة الناجمة عن حقن مؤرّج (carrageen) في قدم الفئران بشكل مماثل للـ numeslide وهو دواء مضاد التهاب لاسيتروئيدي، كما تفوّق بتأثيره المضاد للالتهاب على الأزيثرومايسين والكلاريثرومايسين. [59] كما وضّح Wakita et al. في دراسته أن الروكسيثرومايسين يثبط الفعالية المناعية للخلايا الكيراتينية المحرّضة بالانترافرون غاما. [26] وأخيراً بالإضافة للفعالية المضادة للعملية الالتهابية هناك دراسات تشير لوجود تأثير مضاد أندروجيني للروكسيثرومايسين على الجلد في حالات فرط حساسية للأندروجين. [30]

- اعتمدت الدراسة التركيبية عام 2004 التي قيمت فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العد الشائع الالتهابي بالمقارنة مع دواء غفل [55] على معيار Leeds revised acne grading system الذي يصنّف المرضى إلى درجات حسب شدة العدّ معتمداً على صور فوتوغرافية ملوّنة تمثّل كل درجة، بينما اعتمدنا في دراستنا على مقياس Michaelson's acne severity index وهو مقياس رقمي يعتمد على إحصاء الآفات العدية ومضاعفتها بعامل شدة ثم جمعها للحصول على قيمة رقمية تمثّل شدة العدّ عند كل مريض. [54] اخترنا مقياس Michaelson كونه يعطي قيمة رقمية يمكن من خلالها حساب المتوسط الحسابي وغيرها من الإحصائيات كما أنه لا يعتمد على النظرة الشخصية للطبيب بتحديد درجة العدّ.
- توجد توصيات باستمرار المعالجة الجهازية بالصادات في علاج العدّ لفترة لا تقل عن شهرين ولا تتجاوز 4 – 6 أشهر. [60] استمرت فترة المعالجة في بحثنا 8 أسابيع مشابهة بذلك الدراسة اليابانية عام 1996 [23] التي قيمت فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العدّ، بينما استمرت فترة المعالجة بالروكسيثرومايسين في الدراسة التركيبية عام 2004 [55] لمدة 4 أسابيع فقط، علماً أن النتائج كانت متقاربة في كلا الدراستين.
- قارنت الدراسة اليابانية عام 1996 بين فعالية العلاج بالروكسيثرومايسين بجرعة 300 ملغ يومياً مقابل جرعة 150 ملغ يومياً، ووجدت أن العلاج بجرعة 300 ملغ كان أكثر فعالية وأسرع بالوصول للشفاء، كما يعتقد أن استخدام جرعة 300 ملغ أقل إحداثاً للمقاومة الجرثومية، ويعزى ذلك للتحسّن السريع للمرضى، لذلك قمنا بهذه

الدراسة باختيار العلاج بجرعة 150 ملغ مرتين يومياً (300 ملغ يومياً). [23,49]

- بمقارنة النتائج في بحثنا بعد أربعة أسابيع من العلاج (أي في منتصف فترة العلاج) لم يكن هناك فارق إحصائي مهم بين مجموعتي الدراسة (مجموعة الأزيثرومايسين ومجموعة الروكسيثرومايسين) من حيث متوسط شدة العدّ وبين تكرارات (تحسن ضعيف - تحسن متوسط - تحسن جيد) وبالتالي لم يكن هناك فرق بسرعة التحسن بين المجموعتين.
- كما لم يكن هناك فروق مهمة إحصائياً بين المجموعتين وفقاً لنسب التحسن لدى الأفراد عند نهاية العلاج.
- قمنا أيضاً بدراسة توزيع تكرارات نسب تحسن أفراد العينة عند نهاية العلاج (بعد الأسبوع الثامن) على الجنسين وذلك لتحري وجود أي تفوق لأحد الجنسين على الآخر اعتماداً على خاصية الروكسيثرومايسين المضادة للأندروجين في حالات فرط الحساسية على الأندروجين.
- في المجموعة المعالجة بالأزيثرومايسين كانت نسبة الأفراد الذين كانت نسبة التحسن لديهم متوسطة moderate 25% من أفراد المجموعة، 15% منهم إناث مقابل 10% ذكور، بينما كانت نسبة الأفراد الذين كانت نسبة التحسن لديهم جيدة Good 75% من أفراد العينة، 20% منهم إناث مقابل 55% ذكور. لم يكن هناك فروق مهمة إحصائياً في توزيع نسب التحسن على الجنسين في تلك المجموعة.
- في المجموعة المعالجة بالروكسيثرومايسين كانت نسبة الأفراد الذين كانت نسبة التحسن متوسطة moderate 27.2% من أفراد المجموعة، 18.2% منهم ذكور و 9% منهم إناث، بينما كانت نسبة الأفراد الذين كانت نسبة التحسن لديهم جيدة Good 72.8% توزعت بشكل متساوٍ على الذكور والإناث بنسبة 36.4% لكل منهما.
- لم يكن أيضاً هناك فروق مهمة إحصائياً في توزيع نسب التحسن على الجنسين في تلك المجموعة.
- وأخيراً بالمقارنة بين مجموعتي العلاج لم يكن كذلك هناك فروق مهمة إحصائياً في توزيع تكرارات نسب التحسن في نهاية العلاج على الجنسين قد يعزى ذلك لصغر حجم العينة في دراستنا وبالتالي محدودية المقارنة.
- عانى 4 أشخاص من المجموعة المعالجة بالروكسيثرومايسين من تأثيرات جانبية تجلّت معظمها بأعراض هضمية حيث شكى فرد من إسهال، وفردين من غثيان، بالإضافة لشخص واحد شكى من صداع.
- كانت جميع الأعراض خفيفة ومتحملة من المرضى حيث لم يضطر لإيقاف المعالجة عند أيّ منهم، مما يدل على أن الدواء كان جيّد التحمل وقليل التأثيرات الجانبية، وهذا يتوافق مع ما ذكر في الدراسات العالمية [21,23,31,55].
- بمقارنة نتائج التأثيرات الجانبية بين مجموعتي الدراسة في بحثنا كانت نسبة الأفراد الذين عانوا من تأثيرات غير مرغوبة أعلى عند أفراد المجموعة المعالجة بالأزيثرومايسين بفارق إحصائي مهم.
- هذه النتائج تتعكس مع نتائج الدراسة البلجيكية التي أجريت عام 1996 والتي قارنت بين الروكسيثرومايسين والأزيثرومايسين في علاج السّورات الإنتانية الحادة لدى مرضى التهاب القصبات المزمن، حيث كانت نسبة

حدوث التأثيرات الجانبية أعلى في مجموعة الروكسيثرومايسين (4.8% من المرضى في مجموعة الأزيثرومايسين مقابل 8% من المرضى في مجموعة الروكسيثرومايسين) قد يعزى ذلك بسبب اختلاف فترة المعالجة بين الدوائين في الدراسة حيث عولج المرضى بالأزيثرومايسين لمدة ثلاثة أيام متتالية فقط، بينما امتدت فترة المعالجة بالروكسيثرومايسين يومياً لمدة 10 أيام. [53]

- حدث النكس عند 3 أفراد في مجموعة المرضى المعالجين بالروكسيثرومايسين مقابل 4 مرضى في مجموعة الأزيثرومايسين دون فرق إحصائي مهم بين المجموعتين. لم يدرس حدوث النكس في الدراسات العالمية التي قيّمت فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العد الشائع.
- أخيراً قمنا بمقارنة التكلفة الاقتصادية بين الأزيثرومايسين والروكسيثرومايسين خلال فترة العلاج بالبحث أي لمدة 8 أسابيع، فكانت تكلفة العلاج بالأزيثرومايسين 23200 ل.س مقابل 25200 ل.س تكلفة الروكسيثرومايسين.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

حتى اللحظة لا توجد دراسة عالمية منشورة قارنت بين الروكسيثرومايسين والأزيثرومايسين في علاج العد الشائع، لذلك قمنا بمقارنة دراستنا مع الدراسات التالية ولخصت في الجدول رقم (21):

أولاً: مع الدراسة التركية عام 2004 التي قارنت فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العد الشائع مقابل دواء غفل في دراسة تعابرية ثنائية التعمية، شملت الدراسة 42 مريضاً مصاباً بالعد الشائع متوسط الدرجة وزّعوا على مجموعتين، المجموعة الأولى تم عولجوا بالروكسيثرومايسين 150 ملغ مرتين يومياً لمدة 4 أسابيع والمجموعة الثانية عولجوا بدواء غفل لمدة 4 أسابيع، ثم بعد فترة فاصلة لمدة أسبوعين دون علاج في كلا المجموعتين تم التبادل وتم علاج المجموعة الأولى بدواء غفل لمدة 4 أسابيع والمجموعة الثانية بالروكسيثرومايسين فمياً 150 ملغ مرتين يومياً لمدة 4 أسابيع، كانت النتائج تدعم فعالية الروكسيثرومايسين في علاج العد بفوارق إحصائية هامة. [55]

ثانياً: مع الدراسة اليابانية عام 2011 التي قارنت بين فعالية كل من الروكسيثرومايسين والفاروبينيم والمينوسايكلين في علاج العد الشائع المتوسط والشديد وتحسين نوعية الحياة عند مرضى العد. شملت الدراسة 150 مريضاً انسحب منهم 24 ليتم التحليل الإحصائي على 126 مريضاً وزّعوا على ثلاث مجموعات، مجموعة الروكسيثرومايسين عولجوا بجرعة 150 ملغ مرتين يومياً، مجموعة المينوسايكلين عولجوا بجرعة 100 ملغ مرة يومياً أو 50 ملغ مرتين يومياً، مجموعة الفاروبينيم عولجوا بجرعة 200 ملغ ثلاث مرات يومياً. امتدت فترة العلاج لـ 4 أسابيع واستكمل العلاج بعد ذلك بمعالجات موضعية لمدة 4 أسابيع تالية لانتهاة العلاج بالصاد الجهازى، كانت النتائج متقاربة بين المجموعات الثلاثة من حيث الفعالية في إنقاص الآفات العدية وتحسين نوعية الحياة عند المرضى بالإضافة للأمان من حيث مقارنة نسب حدوث تأثيرات جانبية دون فوارق إحصائية مهمة

بين المجموعات الثلاثة.[21]

ثالثاً: مع الدراسة الإيرانية عام 2011 التي قارنت فعالية الأزيثرومايسين مقابل الدوكسيسايكلين في علاج العد الشائع متوسط الدرجة، شملت الدراسة 100 مريضاً وزّعوا على مجموعتين 50 مريضاً في كل مجموعة، عولجت المجموعة الأولى بالأزيثرومايسين فموياً 500 ملغ لمدة 4 أيام متتالية من كل شهر لمدة 3 أشهر متتالية، بينما عولجت المجموعة الثانية بالدوكسيسايكلين 100 ملغ مرة يومياً لمدة 3 أشهر متتالية، توبع المرضى بعد 3 أشهر بعد إيقاف العلاج لمراقبة النكس، كانت النتائج متقاربة بين الأزيثرومايسين والدوكسيسايكلين من حيث الفعالية حيث كان كلا الدوائين فعالين في علاج الآفات العدية دون فوراق إحصائية مهمة بينهما.[302]

تم تلخيص الدراسات المشابهة ومقارنتها مع دراستنا في الجدول التالي (21):

الجدول رقم (24) المقارنة مع الدراسات العالمية:

الروكسيثرومايسين			الأزيثرومايسين		
الدراسة اليابانية عام 2011 [21]	الدراسة التركية عام 2004 [55]	دراستنا	الدراسة الإيرانية عام 2011 [302]	دراستنا	
غير معمّاة	ثنائية التعمية	غير معمّاة	ثنائية التعمية	غير معمّاة	<u>التعمية</u>
مع المينوسايكلين والفاروبينيم	مع دواء غفل	مع الأزيثرومايسين	مع الدوكسيسايكلين	مع الروكسيثرومايسين	<u>المقارنة</u>
126 (43) مجموعة الروكسيثرومايسين	42	42 (22) مجموعة الروكسيثرومايسين	100 (50) مجموعة الأزيثرومايسين	42 (20) مجموعة الأزيثرومايسين	<u>حجم العينة</u>
26.2	18.05	16.05	20.78	16.05	<u>متوسط الأعمار</u>
4.2	3.5	3.77	3.18	3.88	<u>متوسط</u>

الشكاية	(أشهر)	(سنوات)	(أشهر)	(سنوات)	(سنوات)
شدة العد	خفيف لمتوسط	متوسط	خفيف لمتوسط	متوسط	متوسط لشديد
المقياس	Michaelson's acne severity index	Michaelson's acne severity index	Michaelson's acne severity index	Leeds revised acne grading system	Counting technique
الجرعة	500 ملغ يومياً لمدة 3 أيام متتالية من كل أسبوع	500 ملغ يومياً لمدة 4 أيام متتالية من كل شهر	150 ملغ مرتين يومياً	150 ملغ مرتين يومياً	150 ملغ مرتين يومياً
مدة العلاج	شهرين	3 أشهر	شهرين	شهر	شهر
النتائج	فعال في إنقاص شدة العد. فروق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. لا فروق مهمة إحصائياً بالمقارنة مع الازيثرومايسين	فعال في إنقاص شدة العد. فروق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. لا فروق مهمة إحصائياً بالمقارنة مع الازيثرومايسين	فعال في إنقاص شدة العد. فروق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. لا فروق مهمة إحصائياً بالمقارنة مع الازيثرومايسين	فعال في إنقاص شدة العد. فروق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. لا فروق مهمة إحصائياً بالمقارنة مع الازيثرومايسين	فعال في إنقاص عدد الآفات العد. فروق مهمة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. لا فروق مهمة إحصائياً بالمقارنة مع الفاروبينيم والمينو سايكلين.
مراقبة النكس	بعد شهر من نهاية العلاج 20% حصل لديهم نكس	بعد 3 أشهر من نهاية العلاج 10% حصل لديهم نكس	بعد شهر من نهاية العلاج 13.6% حصل لديهم نكس	لم تتم مراقبة النكس	لم تتم مراقبة النكس
التأثيرات الجانبية	(11) مريض بنسبة 55%	لم يذكر حدوث أي تأثيرات جانبية عند المرضى	(4) مريض بنسبة 18.2%	(3) مريض بنسبة 7.14%	لم يذكر حدوث أي تأثيرات جانبية في مجموعة

الروكسيثرومايسين					
------------------	--	--	--	--	--

الخاتمة:

نظراً للسير المزمن والناكس للعد الشائع والحاجة لاستعمال الصادات لفترات طويلة والخوف من تطوير مقاومة جرثومية قمنا بتحري فعالية الروكسيثرومايسين في العد الشائع ومراقبة تحمله من قبل المرضى وأمانه ومقارنته مع الازيثرومايسين بهدف إيجاد بدائل علاجية فعالة مع الحد الأدنى من التأثيرات الجانبية. أبدى الروكسيثرومايسين فعالية ممتازة في خفض متوسط شدة العد عند أفراد العينة بفارق إحصائي مهم بين بداية العلاج ونهايته $P = <0.001$.

لم يكن هناك فارق مهم إحصائياً بين فعالية الروكسيثرومايسين والازيثرومايسين بخفض متوسط شدة العد عند نهاية العلاج، كما لم يكن هناك فارق مهم إحصائياً بتقييم التحسن الفردي للأفراد الممثل بـ تكرارات (تحسن جيد عند تحسن شدة العد للفرد بنسبة أكبر من 80%، تحسن متوسط الدرجة عند تحسن شدة العد للفرد بنسبة بين 50-80%، تحسن ضعيف عند تحسن شدة العد للفرد بنسبة أقل من 50%) أثناء متابعة المرضى خلال فترة المعالجة بالتالي لا يوجد فرق بسرعة التحسن بين الدوائين. لم يكن هناك أيضاً فرق مهم إحصائياً بتوزع تكرارات نسب التحسن عند نهاية العلاج على الجنسين في المجموعة الواحدة وبين المجموعتين.

كان الروكسيثرومايسين جيد التحمل مع نسبة حدوث تأثيرات جانبية مقدرة بـ 18.2% من العينة مقابل 55% في المجموعة المعالجة بالازيثرومايسين، كما كانت جميعها بسيطة وعابرة دون الاضطرار لإيقاف المعالجة عند المرضى.

أخيراً عرّف النكس بأنه أي ارتفاع لقيمة شدة العد عند المريض بعد شهر من إيقاف المعالجة عن قيمته في نهاية العلاج، حصل النكس في مجموعة الروكسيثرومايسين عند 3 مرضى مقابل 4 مرضى في مجموعة الازيثرومايسين.

بنسب 13,6% و 20% على التوالي دون وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين. من ثمّ يمكن أن نعدّ الروكسيثرومايسين علاجاً فعالاً للعدّ الشائع مع تأثيرات جانبية أقل من الازيثرومايسين ويمكن استخدامه كخط أول في المعالجة الجهازية للعدّ الشائع في حال جود مضاد استطباب أو عدم تحمل للتتراسيكلينات.

التوصيات والمقترحات:

- استخدام الروكسيثرومايسين في علاج العدّ الشائع خفيف الدرجة ومتوسطها كبديل فعال وأكثر تحملاً من الازيثرومايسين.
- إجراء دراسات لاحقة متعددة المراكز لتعزيز النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.
- مراقبة النكس ومتابعة المرضى لفترة أطول.
- إجراء دراسات لاحقة لتقييم فعالية العلاج لمدة أطول من المدة المدروسة في بحثنا (8 أسابيع).
- إجراء دراسات تشمل درجات أعلى من العدّ (العدّ الشديد).
- مشاركة الدراسات السريرية مع دراسات مخبرية موافقة لتحري حساسية جراثيم البروبونية العديّة للدواء.

المراجع:

- [1] Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep 2020;10.
- [2] Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, et al. Current concepts in acne pathogenesis: Pathways to inflammation. Semin Cutan Med Surg 2018;37:S60–2.
- [3] Layton AM, Eady EA, Zouboulis CC. Acne. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al., editors. Rook's Textb. Dermatology. 9th ed., John Wiley & Sons; 2016, p. 90.1-90.64.
- [4] Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: A population-based study. J Invest Dermatol 2011;131:363–70.
- [5] Ramrakha S, Fergusson DM, Horwood LJ, et al. Cumulative mental health consequences of acne: 23-year follow-up in a general population birth cohort study. Br J Dermatol 2016;175:1079–81.
- [6] Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol 2009;60.
- [7] Leyden JJ: New understandings of the pathogenesis of acne. J Am Acad Dermatol 1995; 32: S15 – 25.
- [8] Kuwokawa I, Nishijima S, Asada Y: The antibiotic susceptibility of Propionibacterium acnes: A 15-year bacteriological study. J Dermatol (Tokyo) 1988; 15:149 -154.
- [9] Costa CS, Bagatin E. Evidence on acne therapy. Sao Paulo Med J. 2013;131(3):193-7
- [10] Leyden JJ. Therapy for acne vulgaris. N Engl J Med. 1997;336 (16):1156–1162.
- [11] Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 651–663.
- [12] Nishijima S, Kurokawa I, Kawabata S: Sensitivity of Propionibacterium acnes isolated from acne patients: Comparative study of antimicrobial agents, J Int Med Res, 24: 473–477, 1996.
- [13] Shinkai M, Henke MO, Rubin BK. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications. proposed mechanisms of action. Pharmacol Ther 2008; 117: 393–405.

- [14] Duran JM, Amsden GW. Azithromycin: Indications for the future? *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(3):489–505
- [15] Bardazzi F, Savoia F, Parente G, Tabanelli M, Balestri R, Spadola G, et al. Azithromycin: A new therapeutical strategy for acne in adolescents. *Dermatol Online J*. 2003;13(4):4.
- [16] Jain R, Danziger LH. The macrolide antibiotics: a pharmacokinetic and pharmacodynamics overview. *Curr Pharm Des* 2004;10:3045-53.
- [17] Alzolibani AA, Zedan K. Macrolides in chronic inflammatory skin disorders. 2012;2012:159354.
- [18] Eady EA, Cove JH, Holland KT, Cunliff WJ: Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic-treated acne patients association with therapeutic failure, *Br J Dermatol*, 121: 51–57, 1989.
- [19] Rapp RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998;32:785-93.
- [20] Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25 Suppl A:73-82.
- [21] Hayashi N, Kawashima M. Efficacy of oral antibiotics on acne vulgaris and their effects on quality of life: a multicenter randomized controlled trial using minocycline, roxithromycin and faropenem. *J Dermatol*. 2011 Feb;38(2):111-9.
- [22] Fernandez-Obregon A. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 1997; 36: 239–240.
- [23] Akamatsu H, Nishijima S, Akamatsu M, Kurokawa I, Asada Y: Clinical evaluation of roxithromycin in patients with acne, *J Int Med Res*, 24: 109–114, 1996.
- [24] Tokura Y, Kobayashi M, Kabashima K. Epidermal chemokines and modulation by antihistamines, antibiotics and antifungals. *Exp Dermatol* 2008; 17: 81–90.
- [25] Ohshima A, Tokura Y, Wakita H et al. Roxithromycin down-modulates antigen-presenting and interleukin-1 beta-producing abilities of murine Langerhans cells. *J Dermatol Sci* 1998; 17: 214–222.
- [26] Wakita H, Tokura Y, Furukawa F et al. The macrolide antibiotic, roxithromycin suppresses IFN gamma mediated immunological functions of cultured normal human keratinocytes. *Biol Pharm Bull* 1996; 19: 224–227.
- [27] Ohshima A, Takigawa M, Tokura Y. CD8+ cell changes in psoriasis associated with roxithromycin-induced clinical improvement. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 410–415.
- [28] Horiuchi Y, Bae S, Katayama I. Uncontrollable prurigo nodularis effectively treated by roxithromycin and tranilast. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 363–365.
- [29] Ito S, Hatamochi A, Yamazaki S. A case of confluent and reticulated papillomatosis that successfully responded to roxithromycin. *J Dermatol* 2006; 33: 71–72.
- [30] Inui, S., Nakajima, T., Fukuzato, Y., Fujimoto, N., Chang, C., Yoshikawa, K. and Itami, S., 2001. Potential anti-androgenic activity of roxithromycin in skin. *Journal of Dermatological Science*, 27(2), pp.147-151.
- [31] KOBAYASHI, M., KABASHIMA, K., NAKAMURA, M. and TOKURA, Y., 2009. Effects of oral antibiotic roxithromycin on quality of life in acne patients. *The Journal of Dermatology*, 36(7), pp.383-391.
- [32] Arata J: A multicenter clinical trial of RU-965 (roxithromycin) in the management of acne. *Jpn J Dermatol* 1997; 59: 444 – 450.
- [33] Leyden JJ. Antibiotic resistant acne. *Cutis* 1976;17:593–6.
- [34] Toyne H, Webber C, Collignon P, Dwan K, Kljakovic M. Propionibacterium acnes (P. acnes) resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice. *Australas J Dermatol* 2012;53:106-11.
- [35] Luk NMT, Hui M, Lee HCS, et al. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes among acne patients in a regional skin center in Hong Kong. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:31-6.
- [36] Karadag AS, Aslan Kayiran M, Wu CY, Chen W, Parish LC. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and

- concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jan;35(1):73-78.
- [37] Gonzalez R, Welsh O, Ocampo J, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol* 2010;49:1003-7.
- [38] Abdel Fattah NS, Darwish YW. In vitro antibiotic susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients: an Egyptian university hospitalbased study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1546-51.
- [39] Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol* 2013;52:418–25.
- [40] Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, Aoki S, Noguchi N. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol* 2017;44:1248-54.
- [41] Karimkhani C, Dellavalle RP, Coffeng LE, et al. Global skin disease morbidity and mortality an update from the global burden of disease study 2013. *JAMA Dermatology* 2017;153:406–12.
- [42] Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, et al. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2011;25:1054–60 .
- [43] Silverberg JJ, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: A U.S. population-based study. *Br J Dermatol* 2014;170:1136–42.
- [44] Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:56–9
- [45] Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggot C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131(Suppl.3):S136-86
- [46] Tan JK, Bhate K. A global prespective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol* 2015;172(Suppl.1):3-12
- [47] Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol* 1997;38:115–23.
- [48] Shen Y, Wang T, Zhou C, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: A community based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol* 2012;92:40–4.
- [49] Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: A twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002;119:1317–22.
- [50] Navarini AA, Simpson MA, Weale M, et al. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun* 2014;5.
- [51] Xu SX, Wang HL, Fan X, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans - A case-control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2007;21:602–5.
- [52] Akamatsu, H., Nishijima, S., Akamatsu, M., Kurokawa I., Sasaki H., Asada, Y., The effect of Roxithromycin on the generation of reactive oxygen species in vitro. *J Int Med Res* 1996; 24: 27-32..
- [53] Laurent, K., 1996. Efficacy, safety and tolerability of azithromycin versus roxithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 37(suppl C), pp.115-124.
- [54]. Michaëlsson G, Juhlin L, Vahlquist A. Effects of oral zinc and vitamin A in acne. *Arch Dermatol*. 1977;113(1):31–36.
- [55] Ferahbas, A., Utas, S., Aykol, D., Borlu, M. and Uksal, U., 2004. Clinical Evaluation of Roxithromycin: A Double-Blind, Placebo-Controlled and Crossover Trial in Patients with Acne Vulgaris. *The Journal of*

Dermatology, 31(1), pp.6-9.

- [56] Akamatsu, H. and Horio, T., 2001. Concentration of Roxithromycin in the Lesions of Acne Vulgaris. *Journal of International Medical Research*, 29(6), pp.537-540
- [57] Akamatsu, H., Tomita, T. and Horio, T., 2002. Effects of Roxithromycin on the Production of Lipase and Neutrophil Chemotactic Factor by *Propionibacterium acnes*. *Dermatology*, 204(4), pp.277-280.
- [58] Shimane T, Asano K, Mizutani T, Suzaki H: Inhibitory action of roxithromycin on tumour necrosis factor- alpha production from mast cells in vitro, *In Vivo*, 13: 503–506, 1999.
- [59] Scaglione F, Rossoni G: Comparative anti-inflammatory effects of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin, *J Antimicrob Chemother*, 41: 47–50, 1998.
- [60] Hughes BR, Murphy C, Barnett J, Cunliffe WJ: Strategy of acne therapy with long-term antibiotics. *Br J Dermatol* 1989;121:623-628
- [61] Wilkins JW, Voorhees JJ. Prevalence of Nodulocystic Acne in White and Negro Males. *Arch Dermatol* 1970;102:631–4.
- [62] Voorhees JJ, Hayes E, Wilkins J, et al. The XYY chromosomal complement and nodulocystic acne. *Ann Intern Med* 1970;73:271–6.
- [63] Lucky AW, Biro FM, Huster GA, et al. Acne Vulgaris in Early Adolescent Boys: Correlations with Pubertal Maturation and Age. *Arch Dermatol* 1991;127:210–6.
- [64] Nishijima S, Akamatsu H, Akamatsu M, Kurokawa I, Asada Y: The antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne, *J Dermatol*, 21: 166–171, 1994.
- [65] Akamatsu, H., Nishijima, S., Sasaki, H., Niwa, Y. and Asada, Y., 1993. Effect of roxithromycin on neutrophil reactive oxygen species: Another possible mechanism of action in acne. *Journal of Dermatological Science*, 6(1), p.80.
- [66] Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1129–35.
- [67] Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne Vulgaris. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, et al., editors. *Bologna*. 4th ed., Elsevier; 2018, p. 588–613.
- [68] Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:124–41.
- [69] Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, et al. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:207–14.
- [70] LaRosa CL, Quach KA, Koons K, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 75, Mosby Inc.; 2016, p. 318–22.
- [71] Kwon HH, Yoon JY, Hong JS, et al. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: A randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2012;92:241–6.
- [72] Al Hussein SM, Al Hussein H, Vari CE, et al. Diet, Smoking and Family History as Potential Risk Factors in Acne Vulgaris – a Community-Based Study. *Acta Medica Marisiensis* 2016;62:173–81.
- [73] Jung JY, Yoon MY, Min SU, et al. The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans. *Eur J Dermatology* 2010;20:768–72
- [74] Sas K, Reich A. High body mass index is a risk factor for acne severity in adolescents: A preliminary report. *Acta Dermatovenereologica Croat* 2019;27:81–5.
- [75] Snast I, Dalal A, Twig G, et al. Acne and obesity: A nationwide study of 600,404 adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:723–9.
- [76] Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, et al. Acne and smoking. *Dermatoendocrinol* 2009;1:129–35.

- [77] MILLS CM, PETERS TJ, FINLAY AY. Does smoking influence acne? Clin Exp Dermatol 1993;18:100-1.
- [78] Lucky AW. Quantitative Documentation of a Premenstrual Flare of Facial Acne in Adult Women. Arch Dermatol 2004;140:423-4.
- [79] Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Hormonal factors in etiology of common acne. Pol Merkur Lekarski 2004;16:490-2.
- [80] Jones SV, Ambros-Rudolph C, Nelson-Piercy C. Skin disease in pregnancy. BMJ 2014;348.
- [81] Langan EA, Hinde E, Paus R. Prolactin as a candidate sebotrop(h)ic hormone? Exp Dermatol 2018;27:729-36.
- [82] Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. Clin Dermatol 2004;22:360-6.
- [83] Al-Ameer AM, Al-Akloby OM. Demographic features and seasonal variation in patients with acne vulgaris in Saudi Arabia: A hospital-based study. Int J Dermatol 2002;41:870-1.
- [84] Magin P, Pond D, Smith W, et al. A systematic review of the evidence for “myths and misconceptions” in acne management: Diet, face-washing and sunlight. Fam Pract 2005;22:62-70.
- [85] Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: Changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. Arch Dermatol 2003;139:897-900.
- [86] Ganceviciene R, Böhm M, Fimmel S, et al. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. Dermatoendocrinol 2009;1:170-6.
- [87] Sardana K, Sharma RC, Sarkar R. Seasonal variation in acne vulgaris - Myth or reality. J Dermatol 2002;29:484-8.
- [88] Kang, D., Shi, B., Erfe, M., Craft, N. and Li, H., 2015. Vitamin B 12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. Science Translational Medicine, 7(293).
- [89] Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. J Drugs Dermatology 2010;9:627-36.
- [90] Davis EC, Callender VD. A review of acne in ethnic skin: Pathogenesis, clinical manifestations, and management strategies. J Clin Aesthet Dermatol 2010;3.
- [91] Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? Br J Dermatol 2015;172:13-9.
- [92] Webster GF. The pathophysiology of acne. Cutis 2005;76:4-7.
- [93] Goh C, Cheng C, Agak G, et al. Acne Vulgaris. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al., editors. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed., McGraw-Hill Education; 2019, p. 1391-418.
- [94] Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, et al. Essential fatty acids and acne. J Am Acad Dermatol 1986;14:221-5.
- [95] Jeremy AHT, Holland DB, Roberts SG, et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol 2003;121:20-7.
- [96] Melnik B. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. Dermatoendocrinol 2009;1:141-56.
- [97] Dinarello CA, Simon A, Van Der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov 2012;11:633-52.
- [98] Stewart ME, et al. Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters and in epidermal acylceramides. J Invest Dermatol. 1986; 87: 733-736.
- [99] Dekkers OM, Thio BH, Romijn JA, Smit JW. Acne vulgaris: endocrine aspecten [Acne vulgaris: endocrine aspects]. Ned Tijdschr Geneesk. 2006 Jun 10;150(23):1281-5. Dutch. PMID: 16821451.
- [100] Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, et al. Activity of 5-alpha-reductase and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase in the infrafundibulum of subjects with and without acne vulgaris. Dermatology, vol. 196, 1998, p. 38-42.
- [101] Youn SW. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:8-11.
- [102] Stewart ME. Sebaceous gland lipids. Semin Dermatol 1992;11:100-5.
- [103] Powell EW, Beveridge GW. Sebum Excretion And Sebum Composition In Adolescent Men With And Without Acne Vulgaris. Br J Dermatol 1970;82:243-9.
- [104] Pappas A, Johnsen S, Liu J-C, et al. Sebum analysis of individuals with and without acne. Dermatoendocrinol 2009;1:157-61.

- [105] Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. *J Invest Dermatol* 1969;52:32–6
- [106] Thiboutot D, Gilliland K, Light J, et al. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol* 1999;135:1041–5.
- [107] Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem* 2011;44:1035–40.
- [108] Shaw JC. Acne: Effect of hormones on pathogenesis and management. vol. 3. Adis International Ltd; 2002.
- [109] Lucky AW. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol* 1994;130:308–14.
- [110] Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004;123:1–12.
- [111] Strauss JS, Pochi PE. Effect Of Cyclic Progestin-Estrogen Therapy On Sebum And Acne In Women. *JAMA* 1964;190:815–9.
- [112] Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, et al. Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2009;160:345–52.
- [113] Melnik BC, Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* 2009;18:833–41.
- [114] Reynolds RC, Lee S, Choi JYJ, et al. Effect of the glycemic index of carbohydrates on acne vulgaris. *Nutrients* 2010;2:1060–72.
- [115] Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2017;31:8–12.
- [116] Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, et al. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. *J Invest Dermatol* 2006;126:1226–32.
- [117] Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* 2006;126:2002–9.
- [118] Tőrocsik D, Kovács D, Camera E, et al. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* 2014;171:1326–35.
- [119] Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2018;7.
- [120] Leyden JJ. The evolving role of *Propionibacterium acnes* in acne. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:139–43.
- [121] Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol* 2013;133:2152–60.
- [122] Beylot C, Auffret N, Poli F, et al. *Propionibacterium acnes*: An update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2014;28:271–8.
- [123] Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2018;7.
- [124] Lheure C, Grange PA, Ollagnier G, et al. TLR-2 recognizes *propionibacterium acnes* CAMP factor 1 from highly inflammatory strains. *PLoS One* 2016;11.
- [125] Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology* 2005;211:193–8.
- [126] Kim J, Ochoa M-T, Krutzik SR, et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunol* 2002;169:1535–41.
- [127] Nagy I, Pivarsci A, Koreck A, et al. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* 2005;124:931–8.
- [128] Kistowska M, Meier B, Proust T, et al. *Propionibacterium acnes* promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2015;135:110–8.
- [129] Nakatsuji T, Kao MC, Zhang L, et al. Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating β -defensin-2 expression. *J Invest Dermatol* 2010;130:985–94.
- [130] Abdel Fattah NSA, Shaheen MA, Ebrahim AA, et al. Tissue and blood superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in different clinical severities of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2008;159:1086–91.
- [131] Holland DB, Jeremy AHT. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg*

2005;24:79–83.

- [132] Holland DB, Jeremy AHT, Roberts SG, et al. Inflammation in acne scarring: A comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol* 2004;150:72–81.
- [133] Jansen T, Grabbe S, Plewig G. [Clinical variants of acne]. *Hautarzt* 2005;56:1018–26.
- [134] Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: A classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:109–17.
- [135] Ayhan M, Sancak B, Karaduman A, et al. Colonization of neonate skin by *Malassezia* species: Relationship with neonatal cephalic pustulosis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1012–8.
- [136] Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* 2013;131.
- [137] Hello M, Prey S, Léauté-Labrèze C, et al. Infantile acne: A retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol* 2008;25:434–8.
- [138] Barnes CJ, Eichenfield LF, Lee J, Cuninghame BB. A practical approach for the use of isotretinoin for infantile acne. *Pediatr Dermatol*. 2005 Mar-Apr;22(2):166-9.
- [139] Bree AF, Siegfried EC. Acne vulgaris in preadolescent children: Recommendations for evaluation. *Pediatr Dermatol* 2014;31:27–32.
- [140] Di Landro A, Cazzaniga S, Cusano F, et al. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:1134-1141.e1.
- [141] Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: Adult females. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2015;29:1096–106.
- [142] Geller L, Rosen J, Frankel A, et al. Perimenstrual flare of adult acne. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:30–4.
- [143] Capitanio B, Sinagra JL, Bordinon V, et al. Underestimated clinical features of postadolescent acne. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:782–8.
- [144] Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961–9.
- [145] Braun-Falco M, Kovnerystyy O, Lohse P, et al. Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)-a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:409–15.
- [146] Marzano A V., Trevisan V, Gattorno M, et al. Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (papash): A new autoinflammatory syndrome associated with a novel mutation of the pstpip1 gene. *JAMA Dermatology* 2013;149:762–4.
- [147] Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, et al. The SAPHO Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:254–65.
- [148] Alhusayen RO, Juurlink DN, Mamdani MM, Morrow RL, Shear NH, Dormuth CR; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2013 Apr;133(4):907-12.
- [149] Zaba R, Schwartz RA, Jarmuda S, et al. Acne fulminans: Explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2011;25:501–7.
- [150] Karvonen SL, Räsänen L, Cunliffe WJ, et al. Delayed hypersensitivity to propionibacterium acnes in patients with severe nodular acne and acne fulminans. *Dermatology* 1994;189:344–9.
- [151] Reizis Z, Trattner A, Hodak E, et al. Acne fulminans with hepatosplenomegaly and erythema nodosum migrans. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:886–8.
- [152] Chua SL, Angus JE, Ravenscroft J, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome and acne fulminans: are they part of the same disease spectrum? *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e241–3.
- [153] Tallon B, Corkill M. Peculiarities of PAPA syndrome. *Rheumatology* 2006;45:1140–3.
- [154] Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:109–17.
- [155] Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:26–7.
- [156] Smith LA, Cohen DE. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of morbihan disease: A case series report and review of the literature. *Arch Dermatol* 2012;148:1395–8.

- [157] Jungfer B, Jansen T, Przybiua B, et al. Solid persistent facial edema of acne: Successful treatment with isotretinoin and ketotifen. *Dermatology* 1993;187:34–7.
- [158] Lolis MS, Bowe WP, Shalita AR. Acne and Systemic Disease. *Med Clin North Am* 2009;93:1161–81.
- [159] Louwers Y V., Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Ther Adv Reprod Heal* 2020;14:263349412091103.
- [160] Tay CT, Hart RJ, Hickey M, et al. Updated adolescent diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: impact on prevalence and longitudinal body mass index trajectories from birth to adulthood. *BMC Med* 2020;18:389.
- [161] Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, et al. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2001;41:202–6.
- [162] Musmar S, Afaneh A, Mo'alla H. Epidemiology of polycystic ovary syndrome: A cross sectional study of university students at An-Najah national university-Palestine. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11.
- [163] Esmaeilzadeh S, Delavar MA, Amiri M, et al. Polycystic ovary syndrome in Iranian adolescents. *Int J Adolesc Med Health* 2014;26:559–65.
- [164] Maluki AH. The frequency of polycystic ovary syndrome in females with resistant acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:142–8.
- [165] Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther* 2006;19:210–23.
- [166] Smith RN, Mann NJ, Braue A, et al. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;86:107–15.
- [167] Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2007;157:669–76.
- [168] Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30:520–34.
- [169] Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: Diagnosis and management. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1135, Blackwell Publishing Inc.; 2008, p. 95–8.
- [170] New MI. Extensive clinical experience: Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4205–14.
- [171] Thalmann S, Meier CA. Acne and “mild” adrenal hyperplasia: A short critical review. *Dermatology* 2006;213:277–8.
- [172] Thiboutot D. Acne: Hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol* 2004;22:419–28.
- [173] Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *ScientificWorldJournal* 2006;6:116–21.
- [174] Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): A 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:209–22.
- [175] Orfanos CE, Adler YID, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm. Res.*, vol. 54, Horm Res; 2000, p. 251–8.
- [176] Demidowich AP, Freeman AF, Kuhns DB, et al. Genotype, phenotype, and clinical course in five patients with PAPA syndrome (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne). *Arthritis Rheum* 2012;64:2022–7.
- [177] Solomon LM, Fretzin D, Pruzansky S. Pilosebaceous abnormalities in Apert's syndrome. *Arch Dermatol* 1970;102:381–5.
- [178] Kokelj F. Occupational acne. *Clin Dermatol* 1992;10:213–7.
- [179] Schlessinger DI, Hardin CA, Schlessinger J. *Chloracne.*, Treasure Island (FL): 2021.
- [180] Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol* 2014;32:24–34.
- [181] Larralde M, Abad ME, Santos Muñoz A, et al. Childhood flexural comedones: A new entity. *Arch Dermatol* 2007;143:909–11.
- [182] Bettoli V, Toni G, Zauli S, et al. Acne mechanica: Probable role of IL-1 α . *G Ital Di Dermatologia e Venereol* 2016;151:720–1.
- [183] Klemke CD, Nestoris S, Wölfer LU, et al. [Radiation-induced acne]. *Hautarzt* 2000;51:187–91.
- [184] Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Lepreux S, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: A multicentre prospective study of 30 cases. *Br J Dermatol* 2007;156:705–8.

- [185] Neri I, Raone B, Dondi A, et al. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 2013;30:109–11.
- [186] Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J, et al. IFAG and childhood rosacea: A possible link? *Pediatr Dermatol* 2013;30:429–32.
- [187] Ramli R, Malik AS, Hani AF, Jamil A. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview. *Skin Res Technol*. 2012 Feb;18(1):1-14.
- [188] Tan JKL, Zhang X, Jones E, et al. Correlation of photographic images from the Leeds revised acne grading system with a six-category global acne severity scale. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2013;27.
- [189] Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *Int J Dermatol* 1997;36:416–8.
- [190] Lucky AW, Barber BL, Girman CJ, et al. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:559–65.
- [191] Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M, et al. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol* 2008;35:255–60.
- [192] Cho SI, Yang JH, Suh DH. Analysis of trends and status of physician-based evaluation methods in acne vulgaris from 2000 to 2019. *J Dermatol* 2021;48:42–8.
- [193] O'Brian SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treat* 1998; 9:215–220.
- [194] US Department Of Health And Human Services F. Acne Vulgaris:Developing Drugs for Treatment. Analysis 2005:17 pages.
- [195] FDA/CDER. Acne Vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment Guidance for Industry. Fda 2018.
- [196] Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:945-973.e33.
- [197] BOJAR RA, CUNLIFFE WJ, HOLLAND KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. *Br J Dermatol* 1995;132:204–8.4
- [198] Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: A review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2555–62.
- [199] Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. *J Drugs Dermatol* 2013;12:s73-6.
- [200] Fisher GJ, Voorhees JJ. Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB J* 1996;10:1002–13.
- [201] Liu PT, Krutzik SR, Kim J, et al. Cutting Edge: All- trans Retinoic Acid Down-Regulates TLR2 Expression and Function . *J Immunol* 2005;174:2467–70.
- [202] Hari A, Flach TL, Shi Y, et al. Toll-like receptors: Role in dermatological disease. *Mediators Inflamm* 2010;2010.
- [203] Johnson EM. A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. *J Am Acad Dermatol* 1997;36.
- [204] Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, et al. Multiple Congenital Malformations Associated with Topical Tretinoin. *Ann Pharmacother* 1998;32:505–6.
- [205] Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997;36.
- [206] Shalita A, Weiss JS, Chalker DK, et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: A multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:482–5.
- [207] Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7:s3-10.
- [208] Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: Update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:369–81.
- [209] Coman GC, Holliday AC, Mazloom SE, et al. A randomized, split-face, controlled, double-blind, single-centre clinical study: transient addition of a topical corticosteroid to a topical retinoid in patients with acne to reduce initial irritation. *Br J Dermatol* 2017;177:567–9.
- [210] Dutil M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. *Skin Therapy Lett* 2010;15:5–7.

- [211] Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2012;26:1–29.
- [212] Eichenfield LF, Lain T, Frankel EH, et al. Efficacy and safety of once-daily dapsone gel, 7.5% for treatment of adolescents and adults with acne vulgaris: Second of two identically designed, large, multicenter, randomized, vehicle-controlled trials. *J Drugs Dermatology* 2016;15:962–9.
- [213] Raimer S, Maloney JM, Bourcier M, et al. Efficacy and safety of dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris in adolescents. *Cutis* 2008;81:171–8.
- [214] Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol* 2007;6:981–7.
- [215] Dubina MI, Fleischer AB. Interaction of topical sulfacetamide and topical dapsone with benzoyl peroxide. *Arch Dermatol* 2009;145:1027–9.
- [216] Piette WW, Taylor S, Pariser D, et al. Hematologic safety of dapsone gel, 5%, for topical treatment of acne vulgaris. *Arch Dermatol* 2008;144:1564–70.
- [217] Sieber MA, Hegel JKE. Azelaic acid: Properties and mode of action. *Skin Pharmacol Physiol* 2013;27:9–17.
- [218] Nguyen QH, Bui TP. Azelaic Acid: Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Properties And Its Therapeutic Role In Hyperpigmentary Disorders And Acne. *Int J Dermatol* 1995;34:75–84.
- [219] Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: Review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:473–92.
- [220] Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, et al. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996;57:20–35.
- [221] Eady EA, Burke BM, Pulling K, et al. The benefit of 2% salicylic acid lotion in acne - A placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat* 1996;7:93–6.
- [222] Liu H, Yu H, Xia J, et al. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2020.
- [223] Shalita AR, Smith JG, Parish LC, et al. Topical Nicotinamide Compared With Clindamycin Gel In The Treatment Of Inflammatory Acne Vulgaris. *Int J Dermatol* 1995;34:434–7.
- [224] Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, et al. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 suppl 1):S1–S23.e1.
- [225] Costa CS, Bagatin E. Evidence on acne therapy. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(3):1937.
- [226] Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(6):655–64.
- [227] Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, et al. Toxic epidermal necrolysis: Five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:630–5.
- [228] Cunliffe WJ, Aldana OL, Goulden V. Oral trimethoprim: A relatively safe and successful third-line treatment for acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1999;141:757–8.
- [229] Gibson JR, Barley CR, Harvey SG, et al. Oral trimethoprim versus oxytetracycline in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;107:221–4.
- [230] Fenner JA, Wiss K, Levin NA. Oral cephalexin for acne vulgaris: Clinical experience with 93 patients. *Pediatr Dermatol* 2008;25:179–83.
- [231] Carrasco DA, Vander Straten M, Tying SK. A review of antibiotics in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2002;6:128–50.
- [232] Ochsendorf F. [Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris]. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft = J Ger Soc Dermatology JDDG* 2010;8 Suppl 1:S31–46.
- [233] Bienenfeld A, Nagler AR, Orlow SJ. Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:469–90.
- [234] Moore A, Ling M, Bucko A, et al. Efficacy and safety of subantimicrobial dose, modified-release doxycycline 40 mg versus doxycycline 100 mg versus placebo for the treatment of inflammatory lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. *J Drugs Dermatology* 2015;14:581–6.

- [235] Kiessling S, Forrest K, Moscow J, Gewirtz A, Jackson E, Roszman T, Goebel J: Interstitial nephritis, hepatic failure, and systemic eosinophilia after minocycline treatment. *Am J Kidney Dis* 2001;38:E36.
- [236] Seaman HE, Lawrenson RA, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD: The risk of liver damage associated with minocycline: A comparative study. *J Clin Pharmacol* 2001;41:852–860.
- [237] Balestrero S, Ciambellotti A, Parodi A, Rebora A: Minocycline-induced lupus-like syndrome. *Int J Dermatol* 2001;40:474–475.
- [238] Maffei L, Veraldi S. Minocycline in the treatment of acne: latest findings. *G Ital Di Dermatologia e Venereol Organo Uff Soc Ital Di Dermatologia e Sifilogr* 2010;145:425–9.
- [239] US Food and Drug Administration. Drug approval package: Seysara (sarecycline). 2018.
- [240] Dalziel, K., Dykes, P. J. & Marks, R. (1987). The effect of tetracycline and erythromycin in a model of acne-type inflammation. *British Journal of Experimental Pathology* 68, 67–70.
- [241] Tarayre, J. P., Aliaga, M., Barbara, M., Villanova, G., Ballester, R., Tisne-Versailles, J. et al. (1987). Cutaneously applied erythromycin base reduces various types of inflammatory reactions in mouse ear. *International Journal of Tissue Reactions* 9, 77–85.
- [242] Singhi MK, Ghiya BC, Dhabhai RK. Comparison of oral azithromycin pulse with daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2003;69(4):274–276.
- [243] Rapp RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998;32:785-93.
- [244] George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal Therapy for Acne. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:188–96.
- [245] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
- [246] Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:746–54.
- [247] Maloney JM, Dietze P, Watson D, et al. Treatment of acne using A 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773–81.
- [248] Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. *Br J Dermatol* 1984;111:209–14.
- [249] Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. Spironolactone in dermatologischen Behandlungen: “on-label-” und Off-label-Indikationen. *Hautarzt* 2013;64:762–7.
- [250] Wysowski DK, Freiman JP, Tourtelot JB, et al. Fatal and nonfatal hepatotoxicity associated with flutamide. *Ann Intern Med* 1993;118:860–4.
- [251] Faloia E, Filipponi S, Mancini V, et al. Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism. *J Endocrinol Invest* 1993;16:675–7.
- [252] Neu HC. Clinical microbiology of azithromycin. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl. 3A): 12S–18S.
- [253] Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U: The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *Br J Obstet Gynecol* 2000, 107(6):770-775.
- [254] Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: A reference guide to fetal and neonatal risk: Drugs in pregnancy and lactation. 7th edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 2005
- [255] Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson AR. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2006 May 30;6:18.
- [256] Gasc, J.-C., Gouin d'Ambrières, S. G., Lutz, A. & Chantot, J.-F. (1991). New ether oxime derivatives of erythromycin A. A structure–activity relationship study. *Journal of Antibiotics* 44, 313–30
- [257] Paulsen O. Roxithromycin- a macrolide with improved pharmacokinetic properties. *Drugs today* 1991; 27: 193-222.
- [258] Markham A, Faulds D. Roxithromycin. An update of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic

- use. *Drugs*. 1994 Aug;48(2):297-326.
- [259] Acar JF, Saint-Salvi B, Blanc F. Concentration of roxithromycin in tear fluid and saliva after repeat dosing. *Br J Clin Pract* 1988; 42 Suppl. 55: 82.
- [260] Campa M, Zolfino I, Senesi S, et al. The penetration of roxithromycin into human skin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 87-90.
- [261] Young RA, Gonzalez JP, Sorkin EM. Roxithromycin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1989; 37: 8-41.
- [262] Agache P, Amblard P, Moulin G, et al. Roxithromycin in skin and soft tissue infections. *Antimicrob Chemother* 1987; 20 suppl. B: 153-6.
- [263] Bernard P, Plantin P, Roger H, et al. Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults: a comparative study. *Br J Dermatol* 1992; 127: 155-9.
- [264] Pechere J-e. Clinical evaluation of roxithromycin 300 mg once daily as an alternative to 150 mg twice daily. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15 Suppl. 4: 111S-7S.
- [265] Roussel Uclaf. Roxithromycin prescribing information. Romainville, France.
- [266] Marsac JH. An international clinical trial on the efficacy and safety of roxithromycin in 40,000 patients with acute community-acquired respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15 Suppl. 4: 81 S-4S.
- [267] Begue P, Astruc J, Safran C, et al. The overall safety of oral roxithromycin in paediatric clinical studies [abstract]. Second International Conference on the Macrolides Azalides and Streptogramins; 1994 Jan 19-22; Venice.
- [268] Chun JY, Han JY, Ahn HK, Choi JS, Koong MK, Nava-Ocampo AA, Koren G. Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006 Mar;19(3):189-92.
- [269] Strauss JS, Stranieri AM. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:751-5.
- [270] Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: A prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology* 1993;186:123-8.
- [271] Lee JW, Yoo KH, Park KY, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: A randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol* 2011;164:1369-75.
- [272] Akman A, Durusoy C, Senturk M, et al. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: A randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res* 2007;299:467-73.
- [273] Neudorfer M, Goldshtein I, Shama-Lubovitz O, et al. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol* 2012;148:803-8.
- [274] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Corbett JJ. Isotretinoin-associated intracranial hypertension. *Ophthalmology* 2004;111:1248-50.
- [275] Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1068-1076.e9.
- [276] Suarez B, Serrano A, Cova Y, et al. Isotretinoin was not associated with depression or anxiety: A twelve-week study. *World J Psychiatry* 2016;6:136.
- [277] Dalal A, Ben-Barak S, Zlotogorski A, et al. [Isotretinoin and exercise: can the two walk together?]. *Harefuah* 2014;153:104-108,125.
- [278] Digiovanna JJ, Langman CB, Tschen EH, et al. Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant, nodular acne. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:709-17.
- [279] Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid Hyperostosis. *N Engl J Med* 1983;308:1012-4.
- [280] Isotretinoin and intestinal damage. *Prescrire Int* 2008;17:154-6.
- [281] Crockett SD, Gulati A, Sandler RS, et al. A causal association between isotretinoin and inflammatory bowel disease has yet to

- be established. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2387–93.
- [282] Rashtak S, Khaleghi S, Pittelkow MR, et al. Isotretinoin exposure and risk of inflammatory bowel disease. *JAMA Dermatology* 2014;150:1322–6.
- [283] M E, ST B, JA D, et al. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatology* 2013;149.
- [284] Hansen TJ, Lucking SM, Miller JJ, et al. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 75, Mosby Inc.; 2016, p. 323–8.
- [285] Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al. Laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology* 2016;152:35–44.
- [286] 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.
- [287] Baum C. Isotretinoin and pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:851–4.
- [288] Malvasi A, Tinelli A, Buia A, et al. Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:393–6.
- [289] Crijns HJMJ, Straus SM, Gispen-De Wied C, et al. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: A systematic review. *Br J Dermatol* 2011;164:238–44.
- [290] Hull SM, Cunliffe WJ. The use of a corticosteroid cream for immediate reduction in the clinical signs of acne vulgaris. *Acta Derm Venereol* 1989;69:452–3.
- [291] Pepall LM, Cosgrove MP, Cunliffe WJ. Ablation of whiteheads by cautery under topical anaesthesia. *Br J Dermatol* 1991;125:256–9.
- [292] Yip J, Peppall L, Gawkrödger DJ, et al. Light cautery and EMLA® in the treatment of chloracne lesions. *Br J Dermatol* 1993;128:313–6.
- [293] Bottomley WW, Yip J, Knaggs H, et al. Treatment of closed comedones - Comparison of fulguration with topical tretinoin and electrocautery with fulguration. *Dermatology* 1993;186:253–7.
- [294] Delaforge M, Sartori E, Mansuy D. In vivo and in vitro effects of a new macrolide antibiotic roxithromycin on rat liver cytochrome P-450: comparison with troleandomycin and erythromycin. *Chem Biol Interactions* 1988; 68: 179-88.
- [295] Tzung TY, Wu KH, Huang ML. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:266–9.
- [296] Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000;115:183–92.
- [297] Zeina B, Greenman J, Corry D, et al. Cytotoxic effects of antimicrobial photodynamic therapy on keratinocytes in vitro. *Br J Dermatol* 2002;146:568–73.
- [298] Hædersdal M, Togsverd-bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2008;22:267–78.
- [299] Alexiades-Armenakas M. Long-pulsed dye laser-mediated photodynamic therapy combined with topical therapy for mild to severe comedonal, inflammatory, or cystic acne. *J Drugs Dermatol* 2006;5:45–55.
- [300] Orringer JS, Kang S, Maier L, et al. A randomized, controlled, split-face clinical trial of 1320-nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:432–8.
- [301] Yeung CK, Shek SY, Bjerring P, et al. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin. *Lasers Surg Med* 2007;39:1–6.
- [302] Babaeinejad S, Khodaeiani E, Fouladi RF. Comparison of therapeutic effects of oral doxycycline and azithromycin in patients with moderate acne vulgaris: What is the role of age? *J Dermatolog Treat.* 2011 Aug;22(4):206-10.
-

الملاحق:

1- الموافقة المستنيرة:

التصنيف:

لموضوع:



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

استمارة الموافقة على المشاركة بالبحث العلمي

عنوان البحث: مقارنة فعالية الروكسيثرومايسين مقابل الأزيثرومايسين في علاج العد الشائع.

الفريق البحثي: ستقوم بالبحث طالبة الدراسات العليا بيان عصام الأمين بإشراف أ.م.د. منال محمد، في مستشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق.

للحصول على المعلومات اللازمة لإجراء بحثنا سنقوم بإجراء:

- فحص سريري للآفات.

- إجراء تصوير فوتوغرافي للآفات قبل بدء العلاج وفي كل مراجعة.
- تطبيق إحدى الطريقتين العلاجيتين (روكسيثرومايسين فموياً بجرعة 300 ملغ مرة يومياً + غسول يحوي حمض الصفصاف 2% مرة يومياً لمدة 8 أسابيع، الأريثرومايسين فموياً بجرعة 500 ملغ مرة يومياً لمدة 3 أيام متتالية من كل أسبوع + غسول يحوي حمض الصفصاف 2% مرة يومياً لمدة 8 أسابيع)
- تقييم الشفاء بعد 8 أسابيع (شهرين) من العلاج وتقييم النكس بعد شهر من انتهاء العلاج.

إنّ موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً أنّ هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحيّة، وأنها ستبقى سرّية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، وسيتمّ ترميز المشاركين والمشاركات بأرقام دون ذكر أسماء.

كما أودّ أن أشير إلى أنّ المشارك لن يحصل على أيّة تعويضات أو أيّ مقابل ماديّ جرّاء مشاركته في هذا البحث، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أيّة تبعات ولن يؤثر على العلاقة مع المشفى. وعليه فإنّ المشاركة في البحث ليست إلزاميّة ولك الحريّة الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حقّ الانسحاب متى شئت.

موافقة الباحث:

لقد قدّمت شرحاً مفصلاً للمشارك حول طبيعة الدّراسة، أساليبها، ونتائجها السّليّة. وقد قمت بالإجابة عن كافّة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث: التوقيع التاريخ:/...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة الموافقة هذه وفهمت مضمونها وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. وعليه أئطّوع بكامل إرادتي للمشاركة بالبحث الذي تجريه الدكتورّة بيان الأمين في مشفى الأمراض الجلديّة والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

اسم المشترك: التوقيع التاريخ:/...../.....م

2- الاستبيان:

• الرقم التسلسلي (....)

الاسم:		الجنس:	
العمر:		السكن:	
الحالة الاجتماعية:		رقم الهاتف:	
سوابق مرضية/تحسسية:		مدة الشكاية:	

الآثار الجانبية:				نسبة التحسن:	شدة العد حسب Michaelson's acne severity score:	عدد العقيدات:	عدد البثرات:	عدد الحطاطات:	عدد الزوائد:	التاريخ:	رقم الزيارة:
إسهال	ألم بطني	إقياء	أخرى:								
											الزيارة 0 (baseline)
											الزيارة 1 (بعد 4 أسابيع)
											الزيارة 2 (بعد 8 أسابيع)
											الزيارة 3 (بعد 4 أسابيع من إيقاف الدواء)

• نكس : نعم؟ / لا ؟

• ملاحظات :

3- صور لبعض مرضى الدراسة:

أ- مجموعة الروكسيثرومايسين:



قبل العلاج



بعد العلاج



قبل العلاج



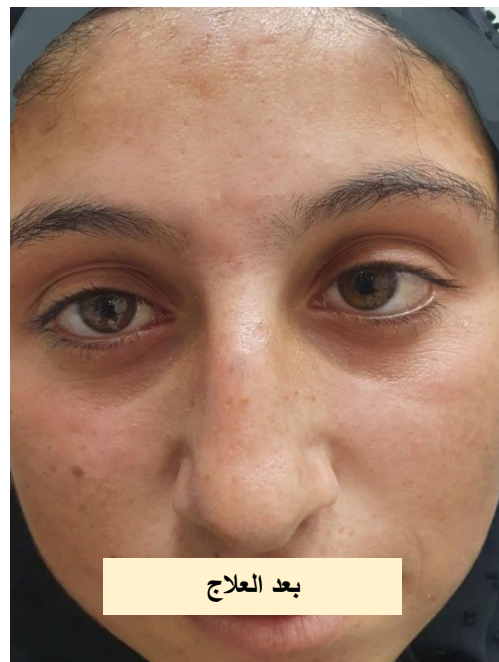
بعد العلاج



مجموعة الأزيثرومايسين:



قبل العلاج



بعد العلاج

Abstract:

Objective: To compare the efficacy and safety of Roxithromycin 300 mg daily in tow divided doses for two months versus Azithromycin 500 mg for three consecutive days per week for two months in the treatment of mild to moderate inflammatory Acne Vulgaris grade 2 and 3 according to the Investigator's Global Assessment of acne (IGA) scale. And to evaluate the tolerability of this treatment by investigating possible side effects.

Research methods: The number of patients who met the inclusion criteria for the study was 61 patients attending Dermatology and Venereology Hospital at Damascus University. They were randomly assigned to two groups, the first group was treated with Roxithromycin 300 mg daily in 2 divided doses with a facial wash containing 2% Salicylic acid once daily, the second group was treated with Azithromycin 500 mg for three consecutive days per week with a facial wash containing 2% Salicylic acid once daily. The treatment period lasted for 8 weeks, during which patients were followed up on a monthly basis. In each visit, the severity of acne was evaluated, comedones and inflammatory lesions were counted, in addition to the evaluation of side effects. Recurrence was evaluated one month after the end of treatment. Communication was lost with 19 patients, so the study was conducted on data of 42 patients.

Results: Roxithromycin was effective in reducing the mean severity of acne with statistically significant differences between the beginning and the end of treatment. By evaluating patients at the end of treatment period, there was no statistically significant difference between Roxithromycin and Azithromycin regarding the mean severity of acne in the two groups (P-Value = 0.360). The degree of individual improvement represented in the iterations (good improvement- moderate improvement-weak improvement) was also similar in the two treatment groups with no statistically significant difference (P-Value =0.867). Side effects were more frequent in the Azithromycin group with statistically significant difference (P-Value= 0.013). Recurrence occurred at a higher rate in Azithromycin group in a percentage of 20% compared to 13.6% in Roxithromycin group but without a statistically significant difference (P-Value=0.313).

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

Keywords: Acne Vulgaris, Roxithromycin, Azithromycin

**Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus university
Faculty of Human medicine
Department of Dermatology
and Venereology**



Comparison of the Efficacy of Roxithromycin versus Azithromycin in the Treatment of Acne Vulgaris

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master in Dermatology and Venereology.**

Edited by:

Dr. Bayan Assam Alamine

Supervisor by:

Assist. Prof. Dr.

Manal Mohammad