

مقارنة فعالية التطبيق الموضعي للأزليك أسيد كريم 20% مقابل الريتينويد الموضعي في علاج العد الشائع

رشا نجيب ابراهيم*

أيهم بدران**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة الفعالية العلاجية والآثار الجانبية للأزليك أسيد كريم 20% مقابل الريتينويد الموضعي (تريتينوين كريم 0.05%) في علاج العد الشائع درجة 1 و 2 حسب مقياس IGA لشدة العد. مواد البحث وطرقه: بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدخول إلى الدراسة 48 مريضاً تم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين، حيث عولجت المجموعة الأولى بتطبيق الأزليك أسيد كريم 20% مرة يومياً بينما عولجت المجموعة الثانية بالتطبيق الموضعي للريتينويد على شكل كريم مرة يومياً مساءً، وامتدت فترة العلاج لثلاثة أشهر. انقطع التواصل مع 3 مرضى لذا أجريت الدراسة على بيانات 45 مريضاً، حيث تمت متابعة المرضى بشكل شهري خلال فترة العلاج، وفي كل مراجعة تم تقييم شدة العد وحساب عدد الزوائد والآفات الالتهابية بالإضافة لتقييم الاستجابة على العلاج والآثار الجانبية. كما تم تقييم النكس بعد شهر من انتهاء العلاج.

النتائج: أبدى الأزليك أسيد فعالية في خفض متوسط كل من عدد الزوائد وعدد الآفات الالتهابية بفوارق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. وبتقييم المرضى بنهاية فترة العلاج لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً بين الأزليك أسيد والريتينويد الموضعي بالنسبة للفعالية العلاجية، كما تميز العلاج بالأزليك أسيد بآثار جانبية أقل وتحمل أفضل من قبل المرضى. وحدث النكس بنسبة 22.2% في مجموعة الأزليك أسيد مقابل 15.8% في مجموعة الريتينويد دون وجود فوارق هامة إحصائياً.

الاستنتاجات: يعتبر الأزليك أسيد علاجاً فعالاً للعد الشائع الوجهي خفيف الدرجة حيث حقق تحسناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائية بشكل مماثل للريتينويد الموضعي مع آثار جانبية أقل. ويمكن استخدامه كخط علاجي أول بالعد الشائع خفيف الشدة أو كعلاج صيانة بعد العلاج الجهازي.

الكلمات المفتاحية: العد الشائع، الأزليك أسيد، الريتينويد الموضعي.

* طالبة دراسات عليا في قسم الأمراض الجلدية والزهريّة

** أستاذ مساعد في قسم الأمراض الجلدية والزهريّة-كلية الطب البشري-جامعة دمشق

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

Rasha Ibrahim.*

Ayham Badran.**

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare the therapeutic efficacy and side effects of azelaic acid cream 20% versus the topical retinoid (tretinoin cream 0.05%) in the treatment of acne vulgaris grade 1 and 2 according to the IGA severity scale. **Research methods:** The number of patients who fulfilled the criteria for entering the study was 48 patients who were randomly sorted into two groups, where the first group was treated with azelaic acid cream 20% once daily, while the second group was treated with topical application of the retinoid cream once daily in the evening, and the treatment period lasted for three months. Communication with 3 patients was lost, so the study was conducted on the data of the remaining 45 patients. Patients were followed up on a monthly basis during the treatment period, and at each review the severity of acne was evaluated, the number of comedones and inflammatory lesions was counted, in addition to evaluation of treatment response and side effects. Recurrence was also evaluated one month after the end of treatment.

Results: Azelaic acid was effective in reducing the number of comedones and the number of inflammatory lesions with a statistically significant difference between the start and end of treatment. By evaluating patients at the end of the treatment period, there was no statistically significant difference between azelaic acid and topical retinoid in terms of therapeutic efficacy, and azelaic acid treatment was associated with fewer side effects and better tolerance. Relapse occurred by 22.2% in the azelaic group compared to 15.8% in the retinoid group without statistically significant difference.

Conclusions: Azelaic acid is an effective treatment for mild facial acne vulgaris which has shown significant improvement in statistical tests similar to topical retinoid with fewer side effects. It can be used as a first-line treatment for mild acne vulgaris or as a maintenance therapy after systemic therapy.

Key words: Acne vulgaris, azelaic acid, topical retinoid.

* Higher Education Student in Department of Dermatology and Venereology

** Assistant Professor in Department of Dermatology and Venereology- Faculty of Medicine - Damascus University

المقدمة:

يعتبر العدّ الشائع من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً، وقد يصيب جميع الفئات العمرية إلا أنّ ذروة حدوثه بعمر المراهقة (Heng & Chew, 2020,p:1).

وهو اضطراب التهابي مزمن متعدد الأسباب يصيب الوحدة الجريبية الزهمية، ويتطور كنتيجة لتداخل العديد من العوامل في آليته الإمبراضية ومنها فرط التقرن الجريبي وزيادة إنتاج الزهم وجراثيم البروبيونية العدية والالتهاب والاستجابة المناعية (Tan et al., 2018,p:2-60).

ينتشر العدّ بأشكال سريرية متعددة، حيث يمكن أن تتنوع الصورة السريرية من عدّ زؤاني خفيف مع أو بدون آفات التهابية متفرقة إلى مرض جهازيّ خاطف، ويمثل الوجه المكان الأكثر شيوعاً للإصابة وبشكل أقل الصدر والظهر (Layton et al., 2016,p:90.1-90.64).

تم تقسيم الآفات العدية اعتماداً على المظهر السريري إلى آفات التهابية أو غير التهابية (Jansen et al., 2005,p:26-1018).

تعتبر الآفات غير الالتهابية أبكر الآفات العدية وتتضمن الزؤانات المفتوحة والزؤانات المغلقة (Zaenglein & Thiboutot, 2018,p:588-613).

تتنوع الآفات الالتهابية من حطاطات حمامية صغيرة إلى بثرات وعقيدات كبيرة ومنتومة تبعاً لامتداد وتوضع الارتشاح الالتهابي بالأدمة (Goh et al., 2019,p:418-1391).

تمثل اللطخات الالتهابية الآفات المتراجعة، ويشاهد فرط التصبغ التالي للالتهاب بشكل أشيع لدى المرضى ذوي النمط الداكن. ويشاهد التندب بشكل شائع كنتيجة للعدّ، ويعدّ العلاج الباكر للعدّ ضرورياً للوقاية من التشوهات الدائمة الناجمة عن التندب (Layton et al., 2016,p:90.1-90.64). إن القصّة المرضية والفحص

السريريّ الكامل هما المفتاح لتقديم خطة علاجية مناسبة وفعالة (Zaenglein et al., 2016, p:945-97).

وبالنسبة للعلاجات الموضعية يمكن استخدام الريتينويدات الموضعية كعلاج وحيد للعدّ الزؤاني مع مركّب التهابي خفيف كما تفيد كعلاج صيانة لتثبيط أيّ تشكّل إضافي للزؤانات المجهرية، حيث تعمل على تعديل عملية التقرن الجريبي والتصاق وتراكم الخلايا المتقرنة وبالتالي تساعد باستخراج الزؤانات الموجودة والوقاية من تشكّل زؤانات جديدة، كما أنها تمتلك خواصاً مضادة للالتهاب حيث تنقص التعبير عن TLR2 المسؤولة عن الاستجابة الالتهابية بالعدّ وبالتالي فهي تنقص من إنتاج السيبتوكينات قبل الالتهابية (Zaenglein & Thiboutot, 2018,p:588-613). وتشمل الريتينويدات الموضعية المستخدمة في علاج العدّ: الثريتينوين Tretinoin والأدباليين Adapalene والتازاروتين Tazarotene (Goh et al., 2019, p:418-1391).

كما يعتبر البنزويل بيروكسيد من أكثر العلاجات الموضعية استخداماً، ويوصى باستخدامه كعلاج وحيد للعدّ خفيف الشدة أو بالمشاركة مع الريتينويد الموضعي أو الصادات الجهازية لعلاج العدّ متوسط الشدة إلى الشديد (Goh et al., 2019, p:418-1391) (Zaenglein et al., 2016, p:945-973).

يعتبر الكليندامايسين Clindamycin والإريثرومايسين Erythromycin أشيع الصادات الموضعية المستخدمة لعلاج العدّ (Zaenglein & Thiboutot, 2018,p:588-613). ولكن استخدامها كعلاج مفرد غير منصوح به لخطورة تطوّر مقاومة جرثومية. (Nast et al., 2012, p:1-29).

وتشمل العلاجات الموضعية الأزيليك أسيد وهو حمض ثنائي الكربوكسيل يوجد في حبوب القمح والمنتجات الحيوانية، ويمتلك خواصاً مضادة للزؤان عبر تعديله عملية

ملغ/كغ/اليوم، ويتم عادة البدء بجرعة 0.5 ملغ/كغ/اليوم لمدة شهر لتجنب اشتداد العد وتمكين المريض من الاعتياد على الآثار الجانبية المعتمدة على الجرعة، ثم تتم زيادة جرعة البدء حسب تحمل المريض، وقد تبين أن الوصول لجرعة تراكمية 120-150 ملغ/كغ يقلل خطر النكس. (Lehucher-Ceyrac & Weber-Buisset, 1993, p:8-)

(123)

خلفية البحث:

نظراً لطبيعة المرض المزمنة وتعيده لبدء من البحث عن الخيار العلاجي الموضعي الأفضل للحالات خفيفة الدرجة، بحيث يحقق فعالية عالية في السيطرة على المرض بأدنى حد من التأثيرات الجانبية، ويكون سهل الاستخدام وقليل التكلفة.

صممت دراستنا لتقييم فعالية كريم الأزليك أسيد 20% مقابل الريتينويد الموضعي (تريتينوين كريم 0.05%) في علاج العد الشائع درجة 1 و 2 حسب مقياس IGA لشدة العد، ودراسة تحمل المريض للمعالجة من خلال تحري الآثار الجانبية.

خطوات البحث: أجريت دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة خلال مدة عام كامل (2019-2020).

- وقد شملت 48 مريضاً من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي ممن تتوفر لديهم المعايير التالية:
1- مرضى العد الوجهي من الدرجة 1 و 2 حسب مقياس IGA لشدة العد.

2- عمر المرضى يتراوح بين (12-40) سنة.

3- عدم تلقي علاج التهابي مضاد للعد أو أدوية هرمونية خلال الأشهر الثلاثة السابقة لفترة دخوله بالدراسة.

4- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

واستبعدنا المرضى من الدراسة بالحالات التالية:

1- الحمل أو الإرضاع.

التقرن المضطربة في الجريبات المصابة بالعد. ويفيد بالعد التهابي عبر تثبيط نمو جراثيم البروبيونية العدية بالإضافة لتثبيط التعبير عن السيبتوكينات قبل الالتهابية وكبح الجذور الأوكسجينية الحرة، كما يمكن أن ينقص إنتاج الزهم عبر تثبيط أنزيم 5-ألfa ريدوكتاز (H. Liu et al., 2020, (Sieber & Hegel, 2013, p:9-17).

تستطب الصادات الجهازية بشكل رئيسي لعلاج العد التهابي متوسط الشدة إلى الشديد. وتعتبر التتراسيكلينات أشيع الصادات المستخدمة في علاج العد ويكون الدوكسيسيكليين والمينوسيكليين أكثر فعالية من التتراسيكلين، كذلك تكون الماكروليدات مثل الأزيثرومايسين والإريثرومايسين فعالة بعلاج العد ولكن ينبغي تحديد استخدامها للحالات التي يوجد بها مضاد استطبات لاستخدام التتراسيكلينات (Zaenglein et al., 2016, p:945-973).

قد تكون المعالجة الهرمونية فعالة جداً عند الإناث المصابات بالعد سواء كانت المستويات المصلية للاندروجين مرضية أم لا (Zaenglein & Thiboutot, 2018, p:588-61).

تشمل العلاجات الجهازية الإيزوترتينوينين الفموي وهو مشابه صناعي لفيتامين A حصل على موافقة ال FDA عام 1982 لعلاج العد العقيدي الكيسي الشديد المعند على العلاج. ومع مرور الوقت أظهرت الأشكال الأخرى للعد استجابة كبيرة على الإيزوترتينوينين الفموي بما في ذلك العد غير المستجيب على الصادات الأخرى والعد الذي يترك ندبات بارزة، كما يكون فعالاً أيضاً بعلاج التهاب الأجرة بسلبات الغرام والحببوم الوجهي والعد الخاطف. (P. E. Pochi, 1990, p:98-187).

(Peter E. Pochi et al., 1991, p:495-500) وتتراوح جرعة اليومية الموصى بها لعلاج العد بين 0.5-1

2- وجود مرض جهازِيّ.

3- مرضى العدّ الثانويّ (سبب غديّ، مهنيّ، ميكانيكيّ...).

4- أمراض جلديّة أخرى بالوجه (حساسية ضيائية، وردية حطاطيّة بشرية....).

5- حساسيّة تجاه الدّواء.

- تمّت مقارنة المريض للمرة الأولى في الزيارة (0) حيث تمّ أخذ قصّة سريريّة مفصّلة ثمّ إجراء فحص سريريّ دقيق، وتمّ الحصول على الموافقة المستنيرة بعد التأكّد من توفّر شروط الدّخول إلى الدّراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتمّ بهذه الزيارة قياس شدّة العدّ وحساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابيّة، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاصّ بكلّ مريض وتصوير الآفات.

- تمّ فرز المرضى عشوائيّاً إلى مجموعتين، حيث عولجت المجموعة الأولى بتطبيق الأزيليك أسيد كريم 20% مرة يوميّاً مع تطبيق واقي شمسي صباحاً بينما عولجت المجموعة الثانية بالتّطبيق الموضعي للترتينويد على شكل كريم مرة يوميّاً مساءً مع تطبيق واقي شمسي صباحاً، وامتدّت فترة العلاج لثلاثة أشهر.

لم يتمّ وصف المرممات الجلدية لأيّ مريض خلال فترة العلاج.

انقطع التّواصل مع 3 مرضى لذا أجريت الدّراسة على بيانات 45 مريضاً الباقيين.

- تمّت متابعة المرضى بشكل شهريّ خلال فترة العلاج، وفي كلّ مراجعة تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّوانات والآفات الالتهابيّة بالإضافة لتقييم الاستجابة على العلاج والآثار الجانيّة.

- اعتبر العلاج ناجح في حال وصلنا لدرجة 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في الدّراسة في نهاية فترة العلاج.

- كما قمنا بدراسة النّكس وتمّ تعريفه بأنّه زيادة درجة العدّ درجة واحدة أو أكثر بعد شهر واحد من نجاح العلاج.

- اعتمدنا في تقييم شدّة العدّ في دراستنا على مقياس IGA لشدّة العدّ^{14,15} وبيّن الجدول (1) معايير هذا المقياس. شملت هذه الدّراسة إحصاءات وصفية لكلّ المتغيّرات التي دخلت في الدّراسة، كما احتوت أيضاً دراسة إحصائيّة استدلالية تتمثّل بالمقارنات والاختبارات والدّلالات الإحصائيّة وذلك باستخدام برنامج التّحليل الإحصائي IBM SPSS Statistics v25.

تمّ تحليل البيانات باستخدام اختبار Chi Square واختبار Paired Samples t test واختبار Independent Samples t test. كما تمّ الاعتماد في تقدير الفروق الإحصائيّة على مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتالي عندما تكون قيمة P-Value أعلى من مستوى الدّلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد غير هامّ إحصائيّاً، في حين أنّه عندما تكون قيمة P-Value أصغر من مستوى الدّلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد هامّ إحصائيّاً.

الجدول (1): معايير مقياس IGA (Investigators 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 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 عقيدية.
3	متوسّط Moderate	العديد من الآفات العدّيّة الزّوانيّة وبعض الآفات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابيّة واحدة لا أكثر.
4	شديد Sever	العديد من الآفات العدّيّة الزّوانيّة والآفات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفات العقيدية الكيسية.

الجدول (3): دراسة تغير عدد الزوانات وعدد الآفات الالتهابية خلال فترة العلاج بالأزلييك.

المتغير المدروس	الزيارة (0)	الزيارة (3)	p-value
عدد الزوانات	8.43	1.57	0.0012
عدد الآفات الالتهابية	3.74	0.52	0.0001

- قمنا بدراسة الفعالية العلاجية للريتينويد الموضوعي، ويوضح الجدول (4) وجود فروق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لكل من عدد الزوانات وعدد الآفات الالتهابية في مجموعة الريتينويد، حيث أنه بمقارنة كل متغير من هذين المتغيرين بين الزيارتين (3-0) كانت قيمة p-value أصغر من مستوى الدلالة 0.05 وهذا يدل على فعالية الطريقة العلاجية. وقد تبين بنهاية فترة العلاج بالريتينويد انخفاض متوسط عدد الزوانات بنسبة 88.2% وعدد الآفات الالتهابية بنسبة 84.5%.

الجدول (4): دراسة تغير عدد الزوانات وعدد الآفات الالتهابية خلال فترة العلاج بالريتينويد.

المتغير المدروس	الزيارة (0)	الزيارة (3)	p-value
عدد الزوانات	8.91	1.05	0.00029
عدد الآفات الالتهابية	3.55	0.55	0.0003

- قمنا بالمقارنة بين الأزلييك أسيد والريتينويد من حيث الفعالية العلاجية. ويوضح الجدول (5) عدم وجود فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لفعالية الدواء المستخدم في علاج الزوان في الزيارة (1) والزيارة (2) وفي الزيارة (3) عند نهاية فترة العلاج، حيث كانت قيمة P-value أعلى من مستوى الدلالة 0.05 في جميع هذه الزيارات.

النتائج: بلغ عدد المرضى الذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة 45 مريضاً حيث شملت مجموعة الأزلييك 23 مريضاً بنسبة 51.1% في حين ضمت مجموعة الريتينويد 22 مريضاً بنسبة 48.9%.

يوضح الجدول (2) أنه لا يوجد فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة من حيث الجنس والعمر ومدة الشكاية مما يدل على صلاحية العينة للدراسة وإجراء المقارنات بين المجموعتين.

الجدول (2): خصائص العينة حسب المتغيرات المدروسة وقيمة

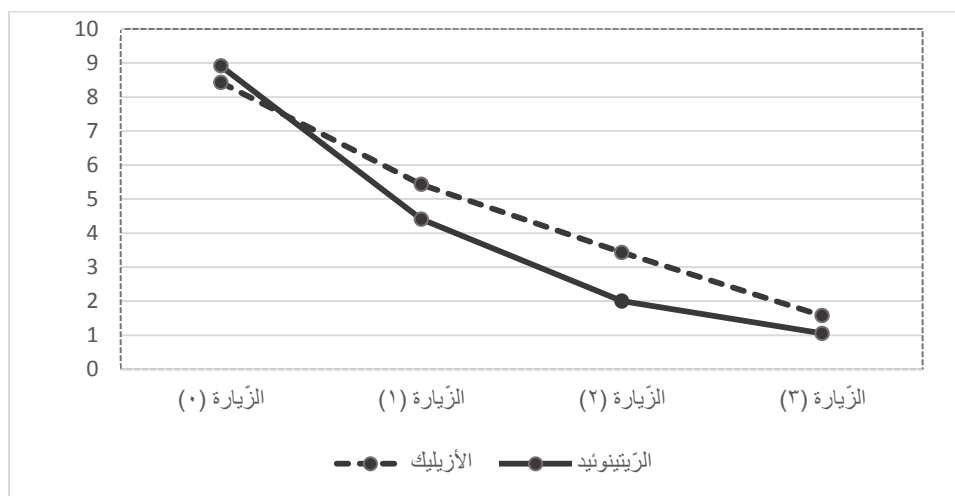
المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي العلاج.

المتغير المدروس	مجموعة الأزلييك	مجموعة الريتينويد	p-value
الجنس	إناث N (%)	12 (%91.3)	0.414
	ذكور N (%)	2 (%8.7)	
متوسط العمر (بالسنوات)	22.22	23.1	0.437
متوسط مدة الشكاية (بالأشهر)	17.8	19	0.504

- قمنا بدراسة الفعالية العلاجية للأزلييك أسيد، ويوضح الجدول (3) وجود فروق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته بالنسبة لكل من عدد الزوانات وعدد الآفات الالتهابية في مجموعة الأزلييك، حيث أنه بمقارنة كل متغير من هذين المتغيرين بين الزيارتين (3-0) كانت قيمة p-value أصغر من مستوى الدلالة 0.05 وهذا يدل على فعالية الطريقة العلاجية. وقد تبين بنهاية فترة العلاج بالأزلييك انخفاض متوسط عدد الزوانات بنسبة 84.1% وعدد الآفات الالتهابية بنسبة 86.1%.

الجدول (5): مقارنة متوسط عدد الزيارات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدروس		الأزلييك	الزيتونييد	p-value
متوسط عدد الزيارات	الزيارة (0)	8.43	8.91	0.704
	الزيارة (1)	5.43	4.41	0.368
	الزيارة (2)	3.43	2	0.154
	الزيارة (3)	1.57	1.05	0.591

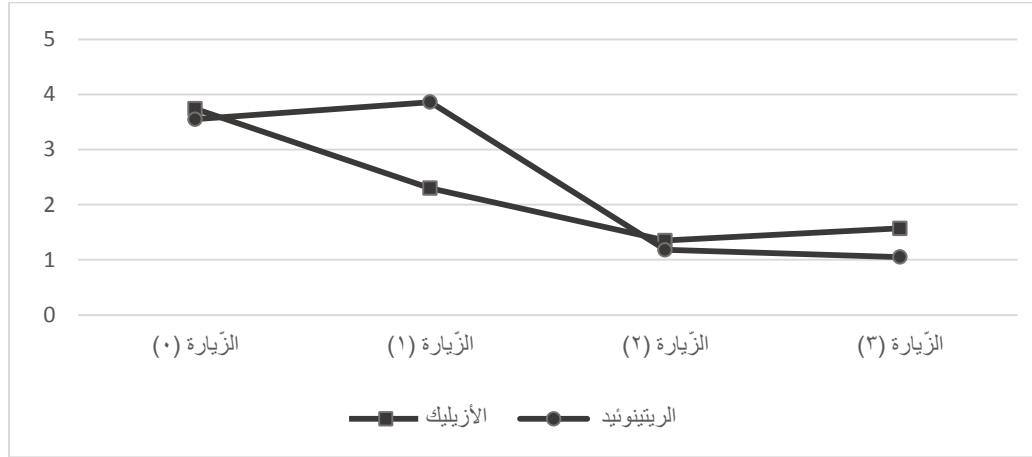


المخطط البياني (1): تغير متوسط عدد الزيارات في مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

- كما يبين الجدول (6) عدم وجود فوارق هامة إحصائية بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لفعالية الدواء المستخدم في علاج الآفات الالتهابية في الزيارة (2) وفي الزيارة (3) عند نهاية فترة العلاج حيث كانت قيمة P-value أعلى من مستوى الدلالة 0.05 في هاتين الزيارتين، ولكنها كانت أصغر من مستوى الدلالة في الزيارة (1) بعد شهر من بدء العلاج مما يدل على وجود فوارق هامة إحصائية بين المجموعتين في هذه الزيارة حيث ارتفع متوسط عدد الآفات الالتهابية في مجموعة الزيتونييد.

الجدول (6): مقارنة متوسط عدد الآفات الالتهابية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

المتغير المدروس		الأزلييك	الزيتونييد	p-value
متوسط عدد الآفات الالتهابية	الزيارة (0)	3.74	3.55	0.603
	الزيارة (1)	2.30	3.86	0.001
	الزيارة (2)	1.35	1.18	0.623
	الزيارة (3)	1.57	1.05	0.928



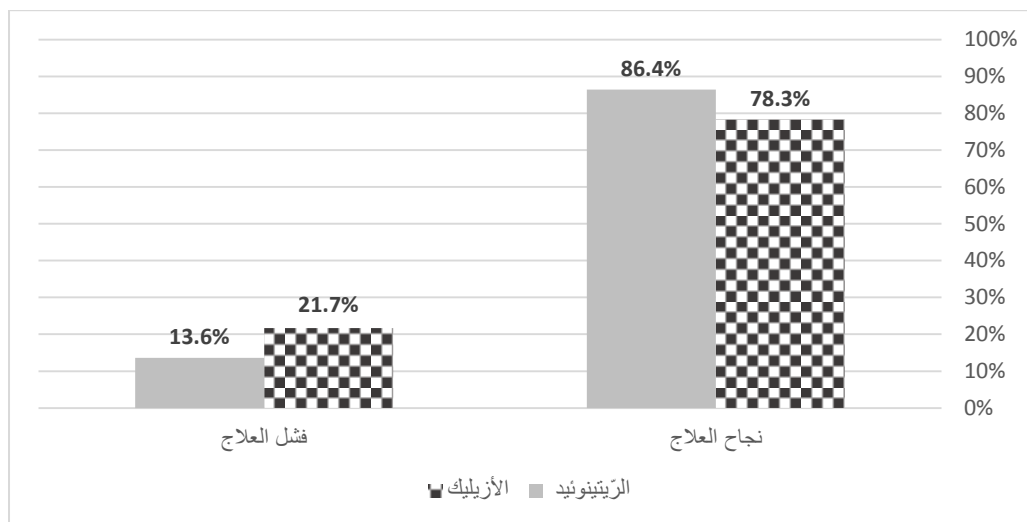
المخطط البياني (2): تغير متوسط عدد الآفات الالتهابية في مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

- اعتبر العلاج ناجحاً في حال تراجع شدة العدّ درجة واحدة أو أكثر أي في حال وصلنا لدرجة 0 أو 1 حسب إحصائياً بين المجموعتين فيما يخص نتيجة العلاج والمقياس المعتمد في نهاية فترة العلاج. والفعالية العلاجية حيث كانت قيمة $p\text{-value}=0.699$ وقد بلغت نسبة المرضى الذين نجح العلاج لديهم في مجموعة الأزليك 78.3% بينما كانت النسبة في مجموعة الريتينويد 86.4%، ولم يكن هنالك فرق هام

وحتى أعلى من مستوى الدلالة 0.05. ويوضح الجدول (7) توزيع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

الجدول (7): توزيع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

نتيجة العلاج	الأزليك		الريتينويد	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
نجاح العلاج	18	%78.3	19	%86.4
فشل العلاج	5	%21.7	3	%13.6
المجموع	23	%100	22	%100



المخطط البياني رقم (3): توزع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

الجدول (8): مقارنة تكرارات تطوّر الآثار الجانبية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج.

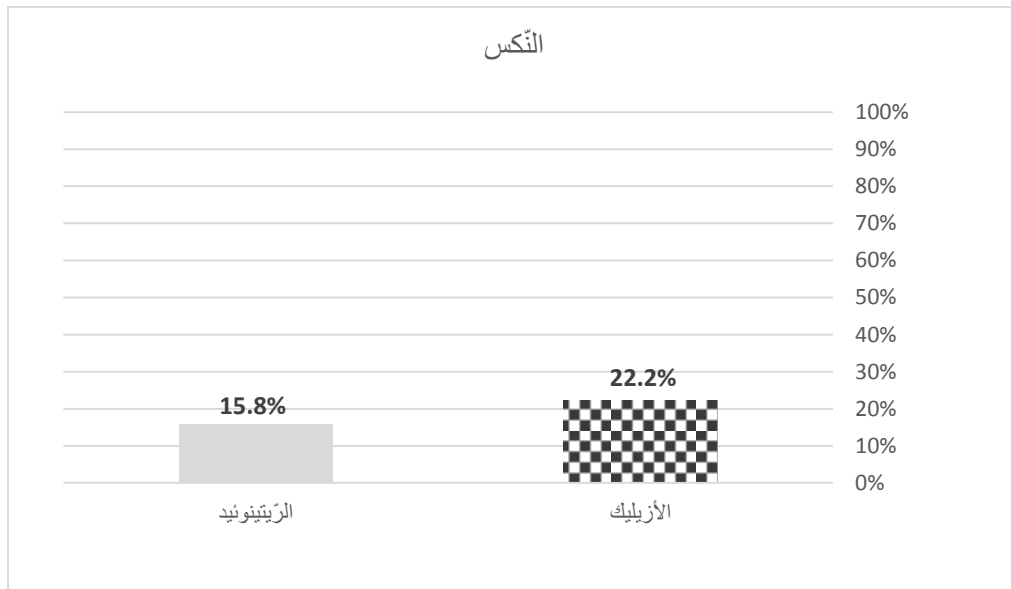
المتغير المدروس	الزيتونويد N(%)	الأزثلييك N(%)	p-value
الحمى	الزيتونويد (77.3%)17	الأزثلييك (21.7%)5	0.0002
	الزيتونويد (59.1%)13	الأزثلييك (4.3%)1	0.00007
	الزيتونويد (31.8%)7	الأزثلييك (0%)0	0.004
حس الوخز والحرقة	الزيتونويد (50%)11	الأزثلييك (60.9%)14	0.554
	الزيتونويد (27.3%)6	الأزثلييك (34.8%)8	0.586
	الزيتونويد (9.1%)2	الأزثلييك (8.7%)2	1
التقيؤ	الزيتونويد (68.2%)15	الأزثلييك (13%)3	0.0002
	الزيتونويد (50%)11	الأزثلييك (4.3%)1	0.001
	الزيتونويد (27.3%)6	الأزثلييك (0%)0	0.009
جفاف الجلد	الزيتونويد (54.5%)12	الأزثلييك (17.4%)4	0.013
	الزيتونويد (36.4%)8	الأزثلييك (8.7%)2	0.035
	الزيتونويد (27.3%)6	الأزثلييك (4.3%)1	0.047

- تم فحص واستجواب المرضى بحثاً عن الآثار الجانبية للعلاج بشكل شهري خلال فترة المعالجة التي امتدت لثلاثة أشهر. ويبين الجدول (8) وجود فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لتكرار تطوّر الحمى والتقيؤ والجفاف في الزيارة (1) و (2) و (3) حيث كانت قيمة P-value أصغر من مستوى الدلالة في جميع الزيارات، ولوحظت هذه الآثار بتواتر أعلى بمجموعة الريتونويد. بينما يوضح عدم وجود فروق هامة إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة لتكرار شكاوى حس الوخز والحرقة حيث كانت قيمة P-value أكبر من مستوى الدلالة في جميع الزيارات.

الجدول (9): توزع العينة وفقاً لمعدل النكس ونوع العلاج.

النكس	الأزلييك		الريتينويد	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
حدث	4	22.2 %	3	15.8 %
لم يحدث	14	77.8 %	16	84.2 %
المجموع	18	100 %	19	100 %

- اعتبر المرض ناكساً في حال زيادة درجة العدّ درجة واحدة أو أكثر بعد شهر واحد من نجاح العلاج. وحدث النكس في مجموعة الأزلييك بنسبة 22.2% مقابل 15.8% في مجموعة الريتينويد دون وجود فوارق هامة إحصائياً بينهما حيث كانت قيمة $p\text{-value} = 0.693$ وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05. ويوضح الجدول رقم (9) توزع العينة وفقاً لمعدل النكس ونوع العلاج.



المخطط البياني (4): توزع العينة وفقاً لمعدل النكس ونوع العلاج.

مناقشة النتائج:

بالمقارنة بين الزيارتين (0 و 3) انخفاض عدد الزوانات بنسبة 81.4%، وعدد الآفات الالتهابية بنسبة 86.1% وكلّ ما سبق يدلّ على فعالية هذه الطريقة العلاجية وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات العالمية التي قيّمت فعالية الأزلييك أسيد في علاج العدّ.

(Hashim et al., 2018, p:641-645) Iraj et al., (2007, p:6-94) (Kainz et al., 2016, p:59-1249) (Katsambas et al., 1989, p:9-35)

- بيّنت الدراسة الوصفية تجانس صفات العينة بين مجموعتي العلاج من حيث الجنس والعمر ومدة الشكاية ممّا يدلّ على صلاحية العينة للدراسة وإجراء المقارنات بين المجموعتين.

- أظهر الأزلييك أسيد فعالية ملحوظة بالعلاج تجلّت بإنقاص متوسط عدد الزوانات وعدد الآفات الالتهابية بفروق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته، حيث تبيّن

- تعزى خواص الأزيليك أسيد الحالة للزؤان إلى كونه يعاكس عملية التقرن المضطربة بالجربيات المصابة بالعد حيث يؤثر بشكل خاص على المراحل النهائية من تمايز الخلايا الكيراتينية ويقلل عدد وحجم حبيبات الكيراتوهالين كما ينقص التعبير عن الفيلاغرين بالطبقة الحبيبية. (Sieber & Hegel, 2013, p:9-17)
- لم تظهر في دراستنا فروق هامة إحصائياً بين الدوائين من حيث فعالية علاج الزؤان بنهاية فترة العلاج رغم اختلاف الآلية التي يعمل بها الأزيليك أسيد عن الطريقة التي يؤثر بها الزيتينوئيد الموضعي على الزؤان والتي تتجلى بشكل رئيسي بتقليل التصاق وتراكم الخلايا القرنية وهذا يتوافق مع الدراسة العالمية التي أجريت في اليونان والتي قارنت بين الأزيليك أسيد والزيتينوئيد 0.05% في علاج العد الزؤاني. (Katsambas et al., 1989, p:9-35)
- كما تعود فعالية الأزيليك أسيد بإنقاص عدد الآفات الالتهابية إلى دوره المضاد للبروبيونية العدية بالإضافة لتأثيراته المضادة للالتهاب عبر تثبيط التعبير عن السيوكينات قبل الالتهابية وكبح الجذور الأوكسجينية الحرة وتثبيط اصطناعها من الخلايا المحببة. (Sieber & Hegel, 2013, p:9-17)
- وفي دراستنا قمنا بالمقارنة بين الأزيليك أسيد والزيتينوئيد من حيث متوسط عدد الآفات الالتهابية بنهاية فترة العلاج ولم تظهر فروق هامة إحصائياً بينهما، بينما قارنت الدراسة العالمية التي أجريت باليونان بين الدوائين من حيث متوسط عدد الآفات الكلي بنهاية فترة العلاج ولم يكن هنالك فروق هامة إحصائياً بينهما. (Katsambas et al., 1989, p:9-35)
- في دراستنا ظهرت فروق هامة إحصائياً بين الدوائين من حيث متوسط عدد الآفات الالتهابية بالزيارة 1 بعد شهر من بدء العلاج حيث ارتفع بمجموعة الزيتينوئيد بهذه الزيارة ويمكن أن يفسر ذلك كون الزيتينوئيدات الموضعية تسبب اشتداداً للعد ببداية العلاج. (Zaenglein & Thiboutot, 2018, p:588-613)
- استخدمنا في دراستنا مقياس IGA لتقييم شدة العد عند المرضى في حين اعتمدت الدراسة العالمية اليونانية على عدد الآفات فقط.
- بلغت نسبة المرضى الذين وصل مشعر شدة العد لديهم بنهاية فترة العلاج إلى الدرجة 1 أو 0 في مجموعة الأزيليك 78.3% وهي قريبة من النسبة بالدراسة العالمية التي أجريت بأستراليا (82%) حيث قيمت هذه الدراسة فعالية الأزيليك أسيد لمدة 12 أسبوع باستخدام مقياس IGA ولكنها شملت المرضى من الدرجة 3 أيضاً. (Kainz et al., 2016, p:59-1249)
- وفي دراستنا قمنا بمقارنة هذه النسبة بمجموعة الأزيليك مع النسبة بمجموعة الزيتينوئيد 86.4% ولم يكن هنالك فارق إحصائي هام بين المجموعتين فيما يخص نتيجة العلاج والفعالية العلاجية حسب مقياس IGA.
- تم في دراستنا تقييم الآثار الجانبية في كل مراجعة خلال فترة العلاج لتقييم تحمل المرضى للعلاجات الموصوفة. وكان الأثر الجانبي الأكثر تواتراً في مجموعة الأزيليك هو تطور حس الخوخ والحرقة وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات العالمية. (Hashim et al., 201, p:641-6458)
- (Kainz et al., 2016, (Iraji et al., 2007, p:6-94) p:59-1249)
- (Katsambas et al., 1989, p:9-35)
- ويعود ذلك للخواص الحامضية للأزيليك أسيد التي تسبب تخريشاً للنهايات العصبية الحرة بالجلد. (Graupe et al., 1996, p:20-35)
- في حين كانت الآثار الأخرى من حمامي وتقرن وجفاف أقل تواتراً. أما في مجموعة الزيتينوئيد فقد كانت الآثار الجانبية أكثر تواتراً وخاصة الحمامي والتقرن وهذا يتفق

3- إجراء دراسات لاحقة لتقييم فعالية العلاج لمدة أطول من المدة المدروسة في بحثنا (3 أشهر)، ومتابعة المريض لفترة أطول من شهر لتقييم النكس.

4- إجراء دراسات تشمل درجات أعلى من العد (العد متوسط الشدة والشديد).

المقارنة مع الدراسات العالمية:

المقارنة مع الدراسة العالمية الأولى بعنوان: ¹⁹

فعالية وأمان الأزليك أسيد رغوة 15% في علاج العد الشائع الوجهي.

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

دراسة متعددة المراكز أجريت عام 2018 من قبل:

Peter W Hashim, Tinely Chen, Julie C Harper, Leon H Kircik

بلغ عدد المرضى في هذه الدراسة 20 مريضاً وكانت أعمارهم فوق 18 سنة.

تم تقييم شدة العد حسب مقياس IGA كما تم حساب عدد الآفات الكلي بالإضافة لحساب عدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية وتقييم التغير بعدد الآفات بين بدء العلاج ونهايته. وقد كانت شدة العد المدروسة من الدرجة 3 و4 حسب المقياس.

تم تطبيق الأزليك أسيد في هذه الدراسة على شكل رغوة وتركيز 15% مرة يومياً لمدة 4 أشهر.

انخفض عدد الآفات الكلي وعدد الزوائد والآفات الالتهابية بنهاية الشهر الرابع، وكان العلاج ناجحاً بنسبة 84%. كان الدواء جيد التحمل، وقد سجل حدوث حمى وتقرش وجفاف وحكة وحرقة وكانت جميعها خفيفة الشدة.

أيضاً مع الدراسة العالمية اليونانية. (Katsambas et al., 1989, p:9-35)

وجدنا تراجعاً في حدوث الآثار الجانبية مع تقدم سير العلاج بكلا مجموعتي الدراسة وهذا يتفق مع عدة دراسات عالمية، مما يدعونا لاستنتاج وجود رد فعل وقائي يقوم به الجلد المستهدف بالعلاج. وعند مقارنة تطور الآثار الجانبية بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج تبين وجود فروق هامة إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة للحمامى والتقرش والجفاف حيث كانت أكثر تواتراً بمجموعة الريتينويد بينما بالنسبة لحس الوخز والحرقة لم يكن هنالك فرق إحصائي هام بينهما، وبالتالي يمكن اعتبار الأزليك أسيد بديلاً آمناً عن الريتينويد مع تحمل أكبر من قبل المرضى.

الاستنتاج: يعتبر الأزليك أسيد علاجاً فعالاً للعد الشائع الوجهي خفيف الدرجة حيث حقق تحسناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائية بشكل مماثل للريتينويد الموضعي مع آثار جانبية أقل وتحمل أفضل من قبل المرضى. ويمكن استخدامه كخط علاجي أول بالعد الشائع خفيف الشدة أو كعلاج صيانة بعد العلاج الجهازي، كما تظهر أهمية هذه المعالجة في حال وجود مضاد استئطباب للريتينويد الموضعي أو للعلاجات الجهازية.

التوصيات:

1- استخدام الأزليك أسيد كخط علاجي أول عند مقارنة العد الشائع درجة 1 و2 حسب مقياس IGA لشدة العد، وذلك نظراً لفعاليته وآثاره الجانبية القليلة بالمقارنة مع الريتينويد الموضعي. كما يوصى باستخدامه كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازية الهجومية لتأمين أطول فترة من السيطرة على المرض وتجنب النكس

2- إجراء دراسات لاحقة تضم أعداد أكبر من المرضى لتعزيز النتائج التي توصلنا إليها في دراستنا.

بينما في دراستنا:

بلغ عدد المرضى في مجموعة الأزيليك 23 مريضاً، وتراوح أعمارهم بين 16-31 سنة.

وتم تقييم شدة العدّ حسب المقياس نفسه وكذلك تمّ حساب عدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية وتقييم فعالية الدواء على كلّ منها. ولكن شدة العدّ المدروسة كانت أقل حيث شملت المرضى من الدرجة 1 و2 حسب مقياس IGA. تمّ تطبيق الأزيليك أسيد في دراستنا على شكل كريم وتركيز 20% بنفس الطريقة مرّة يومياً ولكن لمدة أقصر (3 أشهر).

توافقت دراستنا مع الدراسة العالمية من حيث الفعالية العلاجية للأزيليك أسيد بخفض عدد الزؤانات والآفات الالتهابية في نهاية فترة العلاج.

كما نجح العلاج لدى 78% من المرضى بدراستنا رغم أنّ الدرجات المدروسة أقل.

وبالنسبة للآثار الجانبية فقد توافقت دراستنا مع الدراسة العالمية من حيث الآثار الجانبية المسجلة وبرزت في دراستنا بالمراحل المبكرة لتطبيق العلاج وانخفضت مع الاستمرار به، وكان حسّ الوخز والحرقّة الأكثر تواتراً بينما ظهرت الحامى والتقشر والجفاف بتواتر أقل.

قمنا بدراسة النكس وحدث لدى 22.2% من المرضى، في حين لم تتمّ دراسته بالدراسة العالمية.

المقارنة مع الدراسة العالمية الثانية بعنوان:¹⁸

فعالية التطبيق الموضعي للأزيليك أسيد جيل في علاج العدّ الخفيف إلى متوسط الشدة.

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

أجريت في قسم الأمراض الجلدية والزهرية بالهند من قبل: Fariba Iraj, Ali Sadeghinia, Zabiholahi Shahmoradi, Amir Hossein Siadat, Abolfazl Jooya

بلغ عدد المرضى في هذه الدراسة 30 مريضاً وكان متوسط أعمارهم 18.3 سنة.

اعتمدت الدراسة على حساب عدد الآفات Lesions (Counts) وتمّ حساب مشعر شدة العدّ ASI كما يلي: $ASI = \text{الحطاطات} + (\text{البثرات} \times 2) + (\text{الزؤانات} \times 0.25)$.

كانت شدة العدّ المدروسة خفيفة إلى متوسطة.

تمّ تطبيق الأزيليك أسيد في هذه الدراسة على شكل هلام وتركيز 20% مرتين يومياً لمدة شهر ونصف، وتمّت متابعة المرضى كلّ أسبوعين.

في نهاية فترة العلاج: انخفض متوسط شدة العدّ بنسبة 65.2% وعدد الزؤانات بنسبة 87.3% وعدد الحطاطات بنسبة 51.2% وعدد البثرات بنسبة 42.1%.

كان حسّ الوخز والحرقّة الأكثر تواتراً، وكانت جميع التأثيرات الجانبية عابرة وخفيفة الشدة.

بينما في دراستنا:

بلغ عدد المرضى في مجموعة الأزيليك 23 مريضاً، وكان متوسط أعمارهم سنة 22.22.

تمّ تقييم شدة العدّ حسب مقياس IGA بالإضافة لحساب عدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية وتقييم فعالية الدواء على كلّ منها. ولكن شدة العدّ المدروسة كانت أقل حيث

شملت المرضى من الدرجة 1 و2 حسب مقياس IGA أي العدّ خفيف الدرجة. تم تطبيق الأزيليك أسيد في دراستنا بنفس التركيز 20% لكن على شكل كريم مرّة يومياً ولمدّة أطول (3 أشهر). توافقت دراستنا مع الدراسة العالمية من حيث الفعاليّة العلاجيّة للأزيليك أسيد بخفض عدد الزّوانات والآفات الالتهابيّة في نهاية فترة العلاج.

References:

1. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
2. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current concepts in acne pathogenesis: Pathways to inflammation. *Semin Cutan Med Surg*. 2018 Jun 1;37(3 S):S60–2.
3. Layton AM, Eady EA, Zouboulis CC. Acne. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. John Wiley & Sons; 2016. p. 90.1-90.64.
4. Jansen T, Grabbe S, Plewig G. [Clinical variants of acne]. *Hautarzt*. 2005 Nov;56(11):1018–26.
5. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne Vulgaris. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *Bologna*. 4th ed. Elsevier; 2018. p. 588–613.
6. Goh C, Cheng C, Agak G, Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM, et al. Acne Vulgaris. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. McGraw-Hill Education; 2019. p. 1391–418.
7. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May 1;74(5):945-973.e33.
8. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. Vol. 26, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2012. p. 1–29.
9. Liu H, Yu H, Xia J, Liu L, Liu GJ, Sang H, et al. Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
10. Sieber MA, Hegel JKE. Azelaic acid: Properties and mode of action. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013 Nov;27(SUPPL.1):9–17.
11. Pochi PE. The pathogenesis and treatment of acne. Vol. 41, *Annual Review of Medicine*. *Annu Rev Med*; 1990. p. 187–98.
12. Pochi PE, Shalita AR, Strauss JS, Webster SB, Cunliffe WJ, Irving Katz H, et al. Report of the consensus conference on acne classification: Washington, D.C., March 24 and 25, 1990. In: *Journal of the American Academy of Dermatology*. *J Am Acad Dermatol*; 1991. p. 495–500.
13. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: A prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology*. 1993;186(2):123–8.
14. FDA/CDER. Acne Vulgaris: Establishing Effectiveness of Drugs Intended for Treatment Guidance for Industry [Internet]. Fda. 2018 [cited 2021 Aug 6]. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Acne-Vulgaris---Establishing-Effectiveness-of-Drugs-Intended-for-Treatment.pdf>
15. US Department Of Health And Human Services F. Acne Vulgaris:Developing Drugs for Treatment [Internet]. Analysis. 2005 [cited 2021 Jul 28]. p. 17 pages. Available from: https://downloads.regulations.gov/FDA-1975-N-0012-0317/attachment_250.pdf
16. Kainz JT, Berghammer G, Auer-Grumbach P, Lackner V, Perl-Convaletius S, Popa R, et al. Azelaic acid 20 % cream: effects on quality of life and disease severity in adult female acne patients. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2016 Dec;14(12):1249–59.
17. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Dermato-Venereologica, Suppl*. 1989;69(143):35–9.
18. Iraj F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, Siadat AH, Jooya A. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007 Mar 1;73(2):94–6.
19. Hashim P w, Chen T, Harper JC, Kircib LH. The Efficacy and Safety of Azelaic Acid 15% Foam in the Treatment of Facial Acne Vulgaris - PubMed.
20. Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, Zaumseil RP. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis*. 1996 Jan;57(1 Suppl):20–35.