

مقارنة فعالية التطبيق الموضعي للأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الريتينوئيد الموضعي في علاج العد الشائع

أيهم بدران*

رشا نجيب ابراهيم*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة الفعالية العلاجية والآثار الجانبية للأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الريتينوئيد الموضعي (تريتينوئين كريم 0.05%) في علاج العد الشائع درجة 1 و 2 حسب مقياس IGA لشدة العد.

مواد البحث وطريقه: بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدخول إلى الدراسة 48 مريضاً تم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين، حيث عولجت المجموعة الأولى بتطبيق الأزيليك أسيد كريم 20% مرة يومياً بينما عولجت المجموعة الثانية بالتطبيق الموضعي للريتينوئيد على شكل كريم مرة يومياً مساء، وامتدت فترة العلاج لثلاثة أشهر. انقطع التواصل مع 3 مرضى لهذا أجريت الدراسة على بيانات 45 مريضاً، حيث تمت متابعة المرضى بشكل شهري خلال فترة العلاج، وفي كل مراجعة تم تقييم شدة العد وحساب عدد الرؤوانات والآفات الالتهابية بالإضافة لتقييم الاستجابة على العلاج والآثار الجانبية. كما تم تقييم النكس بعد شهر من انتهاء العلاج.

النتائج: أبدى الأزيليك أسيد فعالية في خفض متوسط كل من عدد الرؤوان وعدد الآفات الالتهابية بفارق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته. وبتقييم المرضى بنهاية فترة العلاج لم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين الأزيليك أسيد والريتينوئيد الموضعي بالنسبة للفعالية العلاجية، كما تميز العلاج بالأزيليك أسيد بآثار جانبية أقل وتحمل أفضل من قبل المرضى. وحدث النكس بنسبة 22.2% في مجموعة الأزيليك مقابل 15.8% في مجموعة الريتينوئيد دون وجود فوارق هامة إحصائياً.

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

الكلمات المفتاحية: العد الشائع، الأزيليك أسيد، الريتينوئيد الموضعي.

* طالبة دراسات عليا في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

** أستاذ مساعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية- 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 العَد الشائع من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً، وقد يصيب جميع الفئات العمرية إلا أن ذروة حدوثه بعمر المراهقة (Heng & Chew, 2020, p:1).

وهو اضطراب التهابي مزمن متعدد الأسباب يصيب الوحدة الجريبية الزهمية، ويتطور كنتيجة لتدخل العديد من العوامل في آلته الإماضية ومنها فرط الثuron الجريبي وزيادة إنتاج الرهم وجرائم البروبيونية العدائية والالتهاب والاستجابة المناعية (Tan et al., 2018, p:2-60).

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

تمَّ تقسيم الآفات العدَّية اعتماداً على المظهر السُّريريِّ إلى آفات التهابيَّة أو غير التهابيَّة (Jansen et al., 2005, p:26).

تعتبر الآفات غير الالتهابية أكبر الآفات العدّية وتنتمي
الرؤانات المفتوحة والرؤانات المغلقة) & Zaenglein . (Thiboutot, 2018,p:588-613

نتائج الافت الالتهابي من حطاطات حمامية صغيرة إلى
بثرات وعقيدات كبيرة ومتوجه تبعاً لامتداد وتوضع
الارشاح الالتهابي بالأدمة (Goh et al., 2019,p:418-).
(1391)

تمثّل اللطخات الالتهابية الآفات المتراجعة، ويشاهد فرط التصبغ التالي للالتهاب بشكل أشيع لدى المرضى ذوي التمط الداكن. ويشاهد التدبّب بشكل شائع كنتيجة للعد، ويعد العلاج الباكر للعد ضروريًا للوقاية من التشوهات الدائمة الناجمة عن التدبّب (Layton et al., 2016). إن القصبة المرضية والفحص

الシリリ الكامل هما المفتاح لتقديم خطّة علاجيّة مناسبة
وفعالة (Zaenglein et al., 2016, p:945-97).

وبالنسبة للعلاجات الموضعية يمكن استخدام الريتينوئيدات الموضعية كعلاج وحيد للعدَّ الزُّؤاني مع مرَّك التهابي خفيف كما تقييد كعلاج صيانة لتبسيط أيِّ تشکل إضافي للرؤانات المجهريَّة، حيث تعمل على تعديل عملية التقرن الجريبي والتتصاق وتراكم الخلايا المتقرنة وبالتالي تساعد باستخراج الرؤانات الموجودة والوقاية من تشکل رؤانات جديدة، كما أنها تمتلك خواصاً مضادة للالتهاب حيث تتقصَّص التعبير عن TLR2 المسؤولة عن الاستجابة الالتهابية بالعدَّ وبالتالي فهي تتقصَّص من إنتاج السيتوكينات قبل الالتهابية (Zaenglein & Thiboutot, 2018, p:588-613). وتشمل الريتينوئيدات الموضعية المستخدمة في علاج العدَّ التريتينوئين Tretinoin والأدابالين Adapalene وتازاروتين Tazarotene (et al., 2019, p:418-1391).

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

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

وتشمل العلاجات الموضعية الأزيزليك أسيد وهو حمض ثنائي الكربوكسيل يوجد في حبوب القمح والمنتجات الحيوانية، وبمثلك خاصاً ضدّة للزوان بعد تعديله عملية

ملغ/كغ/اليوم، ويتم عادة البدء بجرعة 0.5 ملغ/كغ/اليوم لمدة شهر لتجنب اشتداد العد وتمكن المريض من الاعتياد على الآثار الجانبية المعتمدة على الجرعة، ثم تتم زيادة جرعة البدء حسب تحمل المريض، وقد تبين أنَّ الوصول لجرعة تراكمية 120-150 ملغ/كغ يقلل خطر التكس.

Lehucher-Ceyrac & Weber-Buisset, 1993, p:8-(123)

نظراً لطبيعة المرض المزمنة وتعينده لابد 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 الأزيليك أسيد 20% مقابل الريتينوئيد الموضعي (ريتينوئين 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 مراجعين مشفي الأمراض الجلدية والرَّهْرِيَّة الجامعي من توفر 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 تلقى علاج التهابي مضاد للعد أو أدوية هرمونية خلال الأشهر الثلاثة السابقة لفترة دخوله بالدراسة.
4- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

واستبعينا المرضى من الدراسة بالحالات التالية:
1- الحمل أو الإرضاع.

القرن المضطرب في الجريبات المصابة بالعد. وبعيداً بالعد الالتهابي عبر تثبيط نمو جراثيم البروبيونية العدبية بالإضافة لتثبيط التعبير عن السٍٍتوكتينات قبل الالتهابية وكبح الجذور الأوكسجينية الحرة، كما يمكن أن ينقص إنتاج الرَّهم عبر تثبيط إنزيم 5-ألفا ريدوكتاز (H. Liu et al., 2020, Sieber & Hegel, 2013, p:9-17).)

تستطُب الصَّاداتِ الجهازية بشكل رئيسي لعلاج العد الالتهابي متوسط الشدة إلى الشديد. وتعتبر التتراسيكلينات أشيع الصَّاداتِ المستخدمة في علاج العد ويكون الدوكسيسيكلين والمينوسبيكلين أكثر فعالية من التتراسيكلين، كذلك تكون الماكروليدات مثل الأزيترومايسين والإيريثروماسيين 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 لأندروجين مرضية أم لا (Zaenglein & Thiboutot, 2018, p:588-61).

تشمل العلاجات الجهازية الإيزوتريتينوين الفموي وهو مشابه صنعي لفيتامين A حصل على موافقة الـ FDA عام 1982 لعلاج العد العقدي الكيسي الشديد المعند على العلاج. ومع مرور الوقت أظهرت الأشكال الأخرى للعد استجابة كبيرة على الإيزوتريتينوين الفموي بما في ذلك العد غير المستجيب على الصَّاداتِ الأخرى والعد الذي يترك ندبات بارزة، كما يكون فعالاً أيضاً بعلاج التهاب الأجرية بسلبيات الغرام والحببوب الوجهي والعد الخاطف. (P. E. Pochi, 1990, p:98-187)

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

- اعتمدنا في تقييم شدة العد في دراستنا على مقياس IGA لشدة العد^{14,15} ويبين الجدول (1) معايير هذا المقياس. شملت هذه الدراسة إحصاءات وصفية لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة، كما احتوت أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات والاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي IBM SPSS Statistics v25.

تم تحليل البيانات باستخدام اختبار Chi Square واختبار Independent Paired Samples t test واختبار Samples t test. كما تم الاعتماد في تقدير الفروق الإحصائية على مستوى الدلالة (0.05)، وبالتالي عندما تكون قيمة P-Value أعلى من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد غير هام إحصائياً، في حين أنه عندما تكون قيمة P-Value أصغر من مستوى الدلالة (0.05) يعتبر الفرق المشاهد هام إحصائياً.

الجدول (1): معايير مقياس Investigators Global Assesment of Acne)

الوصف	الشدة	الدرجة
جلد طبيعي صافي، لا يوجد أي اندفاع عدي.	صافي clear	0
عدد قليل جداً من الاندفاعات العدية الزوائنية، مع وجود آفة النهاية صغيرة واحدة على الأكثر.	تقريباً صافي Almost clear	1
بعض الآفات العدية الزوائنية، مع عدد قليل من الآفات العدية الالتهابية (حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفات عقيدية.	خفيف Mild	2
العديد من الآفات العدية الزوائنية وبعض الآفات العدية الالتهابية (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابية واحدة لا أكثر.	متوسط Moderate	3
العديد من الآفات العدية الزوائنية والآفات العدية الالتهابية (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفات العقيدة الكيسية.	شديد Sever	4

- وجود مرض جهازي.
- 3- مرض العد الثانوي (سبب غدي، مهني، ميكانيكي ..).
- 4- أمراض جلدية أخرى بالوجه (حساسية ضيائية، وردية حطاطية بثرية).
- 5- حساسية تجاه الدواء.
- تمت مقاربة المريض للمرة الأولى فيزيارة (0) حيث تمأخذ قصة سريرية مفصلة ثم إجراء فحص سريري دقيق، وتم الحصول على الموافقة المستبررة بعد التأكد من توفر شروط الدخول إلى الدراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتم بهذه الزيارة قياس شدة العد وحساب عدد الرؤمات والآفات الالتهابية، بالإضافة إلى ملء الاستبيان الخاص بكل مريض وتصوير الآفات.
- تم فرز المرضى عشوائياً إلى مجموعتين، حيث عولجت المجموعة الأولى بتطبيق الأزيليك أسيد كريم 20% مرة يومياً مع تطبيق واقي شمسي صباحاً بينما عولجت المجموعة الثانية بالتطبيق الموضعي للريتينوئيد على شكل كريم مرة يومياً مساء مع تطبيق واقي شمسي صباحاً، وأمنت فترة العلاج لثلاثة أشهر.

لم يتم وصف المرممات الجلدية لأي مريض خلال فترة العلاج.

انقطع التواصل مع 3 مرضى لذا أجريت الدراسة على بيانات 45 مريضاً الباقين.

- تمت متابعة المرضى بشكل شهري خلال فترة العلاج، وفي كل مراجعة تم تقييم شدة العد وحساب عدد الرؤمات والآفات الالتهابية بالإضافة لتقييم الاستجابة على العلاج والأثار الجانبية.

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

- كما قمنا بدراسة النكس وتم تعريفه بأنه زيادة درجة العد درجة واحدة أو أكثر بعد شهر واحد من نجاح العلاج.

الجدول (3): دراسة تغير عدد الرؤانات وعدد الآفات الالتهابية خلال فترة العلاج بالأزيليك.

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

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

الجدول (4): دراسة تغير عدد الرؤانات وعدد الآفات الالتهابية خلال فترة العلاج بالريتينوئيد.

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

- قمنا بالمقارنة بين الأزيليك أسيد والريتينوئيد من حيث الفعالية العلاجية. وبوضوح الجدول (5) عدم وجود فوارق هامة إحصائياً بين مجموعتي الدراسة بالنسبة لفعالية الدواء المستخدم في علاج الرؤان 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 الأزيليك 23 مريضاً بنسبة 51.1% في حين ضمت مجموعة الريتينوئيد 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.

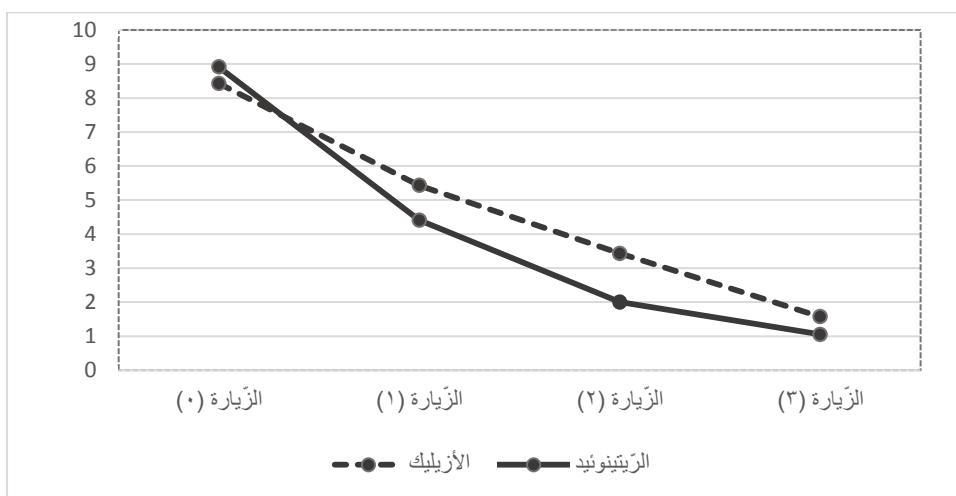
الجدول (2): خصائص العينة حسب المتغيرات المدروسة وقيمة المعنوية لنتائج المقارنة بين مجموعتي العلاج.

p-value	مجموعه الريتينوئيد	مجموعه الأزيليك	المتغير المدروس
0.414	18 (%81.8)	12 (%91.3)	إناث N (%)
	4 (%18.2)	2 (%8.7)	ذكور N (%)
0.437	23.1	22.22	متوسط العمر (بالسنوات)
0.504	19	17.8	متوسط مدة الشكاية (بالأشهر)

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

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

p-value	الريتينويد	الأزيليك		المتغير المدروس
0.704	8.91	8.43	(0)	متوسط عدد الزوائد
0.368	4.41	5.43	(1)	
0.154	2	3.43	(2)	
0.591	1.05	1.57	(3)	



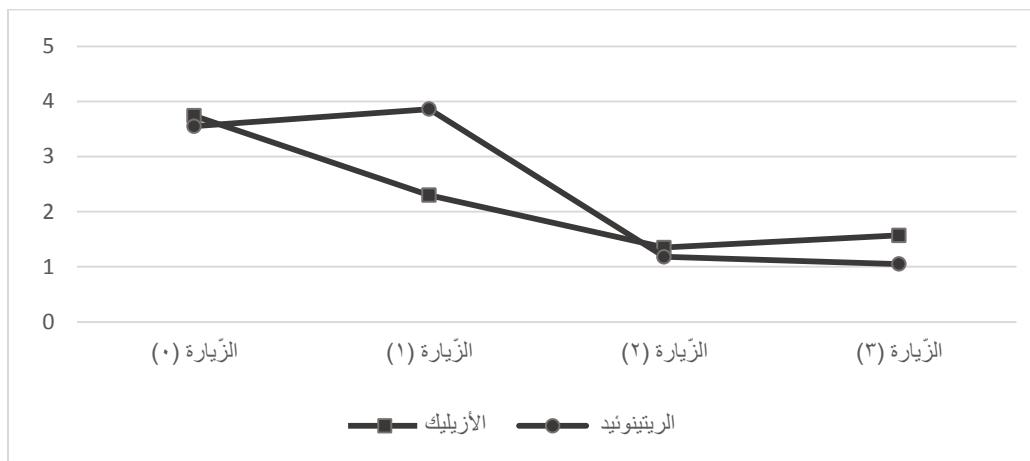
المخطط البياني (1): تغير متوسط عدد الزوائد في مجموعتي الدراسة خلال فترة المعالجة.

أصغر من مستوى الدلالة في الزيارة (1) بعد شهر من بدء العلاج مما يدل على وجود فوارق هامة إحصائياً بين المجموعتين في هذه الزيارة حيث ارتفع متوسط عدد الآفات الالتهابية في مجموعة الريتينويد.

- كما يبيّن الجدول (6) عدم وجود فوارق هامة إحصائياً 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

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

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



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

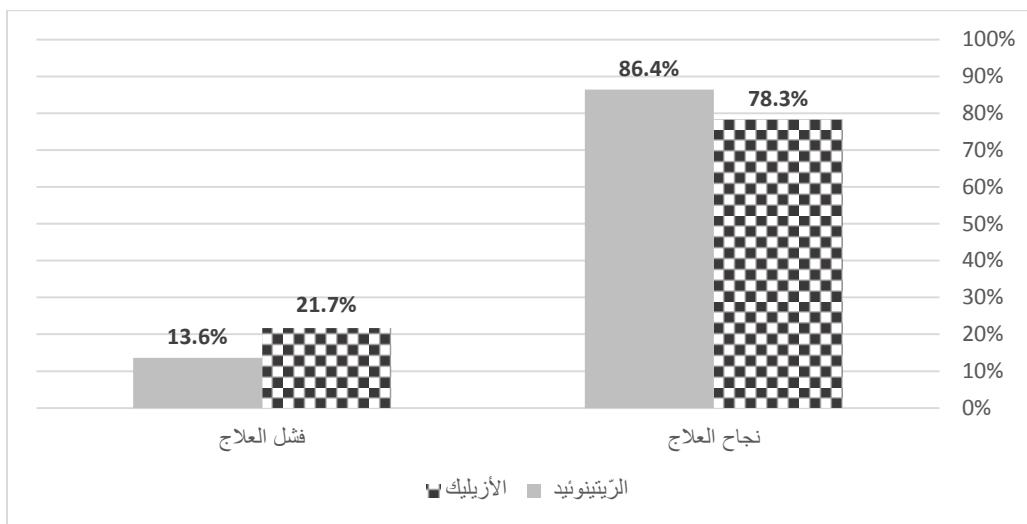
- اعتبر العلاج ناجحاً في حال تراجع شدة العدّ درجة واحدة أو أكثر أي في حال وصلنا لدرجة 0 أو 1 حسب المقياس المعتمد في نهاية فترة العلاج.

مجموعة الريتينوئيد 86.4%， ولم يكن هناك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين فيما يخص نتيجة العلاج والفعالية العلاجية حيث كانت قيمة $p\text{-value}=0.699$ وهي أعلى من مستوى الدلالة 0.05. ويوضح الجدول (7) توزيع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

وقد بلغت نسبة المرضى الذين نجح العلاج لديهم في مجموعة الأزيليك 78.3% بينما كانت النسبة في

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

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



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

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

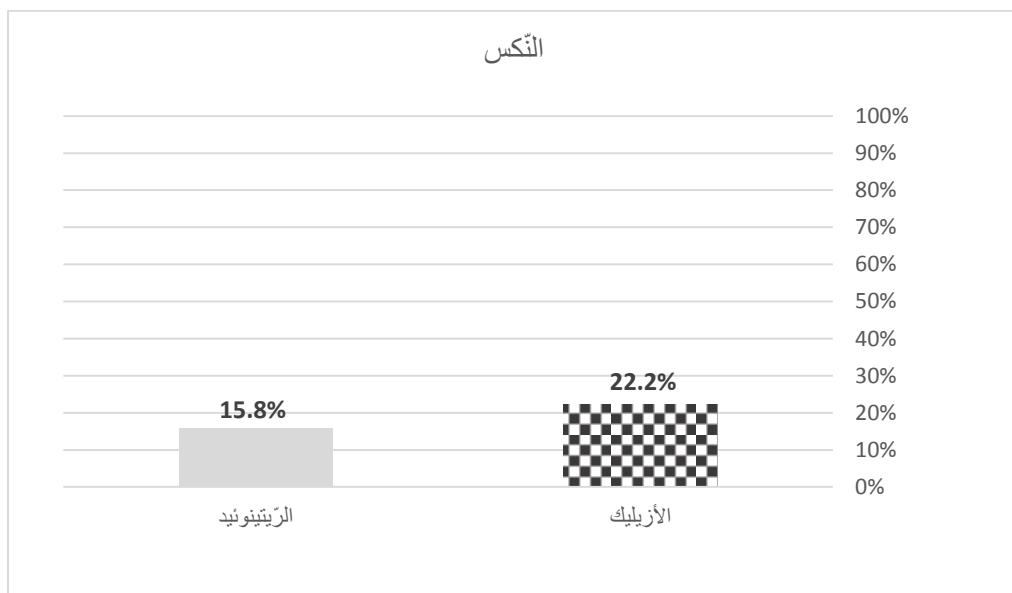
p-value	الرَّيْتِينُوئِيد N(%)	الأَزْلِيك N(%)		المتغير المدروس
0.0002	(%77.3)17	(%21.7)5	الزيارة (1)	الحمامى
0.00007	(%59.1)13	(%4.3)1	الزيارة (2)	
0.004	(%31.8)7	(%0)0	الزيارة (3)	
0.554	(%50)11	(%60.9)14	الزيارة (1)	حس الوخز والحرقة
0.586	(%27.3)6	(%34.8)8	الزيارة (2)	
1	(%9.1)2	(%8.7)2	الزيارة (3)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

- تم فحص واستجواب المرضى بحثاً عن الآثار الجانبية للعلاج بشكل شهري خلال فترة المعالجة التي امتدت لثلاثة أشهر. وبيّن الجدول (8) وجود فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لتكرار نطور الحمامي والتقشر 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 الرَّيْتِينُوئِيد. بينما يوضح عدم وجود فروق هامة إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة لتكرار شکوى حس الوخز والحرقة حيث كانت قيمة P-value أكبر من مستوى الدلالة في جميع الزيارات.

الجدول (9): توزُّع العينة وفقاً لمعدل النَّكس ونوع العلاج.

الريتينوئيد		الأزيليك		النَّكس
النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	
%15.8	3	% 22.2	4	حدث
%84.2	16	% 77.8	14	لم يحدث
%100	19	%100	18	المجموع

- اعتبر المرض ناكساً في حال زيادة درجة العد درجة واحدة أو أكثر بعد شهر واحد من نجاح العلاج. وحدث النَّكس في مجموعة الأزيليك بنسبة 22.2% مقابل 15.8% في مجموعة الريتينوئيد دون وجود فوارق هامة إحصائياً بينهما حيث كانت قيمة p-value = 0.693 وهي أكبر من الدلالة المعيارية 0.05. ويوضح الجدول رقم (9) توزُّع العينة وفقاً لمعدل النَّكس ونوع العلاج.



المخطط البياني (4): توزُّع العينة وفقاً لمعدل النَّكس ونوع العلاج.

بالمقارنة بين الزَّياراتين (0 و 3) انخفاض عدد الرَّؤانات

بنسبة 81.4%， وعدد الآفات الالتهابية بنسبة 86.1% وكلَّ ما سبق يدلُّ على فعالية هذه الطَّريقة العلاجية وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات العالمية التي قَيَّمت فعالية الأزيليك أسيد في علاج العد.

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

مناقشة النتائج:

- بيَّنت الدراسة الوصفية تجانس صفات العينة بين مجموعتي العلاج من حيث الجنس والعمر ومدة الشَّكایة مما يدلُّ على صلاحية العينة للدراسة وإجراء المقارنات بين المجموعتين.

- أظهر الأزيليك أسيد فعالية ملحوظة بالعلاج نجَّت بإنفاص متوسط عدد الرَّؤانات وعدد الآفات الالتهابية بفارق هامة إحصائياً بين بداية العلاج ونهايته، حيث تبيَّن

ويمكن أن يفسّر ذلك كون الريتنيونيدات الموضعية تسبّب اشتداداً للعدّ ببداية العلاج. (Zaenglein & Thiboutot, 2018, p:588-613)

- استخدمنا في دراستنا مقياس IGA لتقدير شدة العدّ عند المرضي في حين اعتمدت الدراسة العالمية اليونانية على عدد الأفات فقط.

بلغت نسبة المرضي الذين وصل مشعر شدة العدّ لديهم بنهاية فترة العلاج إلى الدرجة 1 أو 0 في مجموعة الأزيليك 78.3% وهي قريبة من النسبة بالدراسة العالمية التي أجريت باستراليا (82%) حيث قيمت هذه الدراسة فعالية الأزيليك أسيد لمدة 12 أسبوع باستخدام مقياس IGA ولكنها شملت المرضي من الدرجة 3 أيضاً. (Kainz et al., 2016, p:59-1249)

وفي دراستنا قمنا بمقارنة هذه النسبة بمجموعة الأزيليك مع النسبة بمجموعة الريتنيونيد 86.4% ولم يكن هناك فارق إحصائي هامٌ بين المجموعتين فيما يخص نتائج العلاج والفعالية العلاجية حسب مقياس IGA.

- تم في دراستنا تقييم الآثار الجانبية في كلّ مراجعة خلال فترة العلاج لتقدير تحمل المرضي للعلاجات الموصوفة. وكان الأثر الجانبي الأكثر تواتراً في مجموعة الأزيليك هو تطور حس الوخز 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 تسبّب تحرشاً للثنيات العصبية الحرّة بالجلد. (Graupe et al., 1996, p:20-35)

في حين كانت الآثار الأخرى من حمامي وتفشّر وجفاف أقل تواتراً. أما في مجموعة الريتنيونيد فقد كانت الآثار الجانبية أكثر تواتراً وخاصة الحمامي والتفسّر وهذا يتفق

- تعزى خواص الأزيليك أسيد الحالة للرّؤان إلى كونه يعاكس عملية التّقّن المضطربة بالجربيات المصابة بالعدّ حيث يؤثّر بشكل خاص على المراحل النهائية من تمایز الخلايا الكيراتينية ويقلل عدد وحجم حبيبات الكيراتوهيلين كما ينقص التّعبير عن الفيلاغررين بالطبقة الحبيبية. (Sieber & Hegel, 2013, p:9-17)

لم تظهر في دراستنا فروق هامة إحصائياً بين الدّوائين من حيث فعالية علاج الرّؤان بنهاية فترة العلاج رغم اختلاف الآلية التي يعمل بها الأزيليك أسيد عن الطّريقة التي يؤثّر بها الريتنيونيد الموضعي على الرّؤان والتي تتجّلى بشكل رئيسي بتنقلي التّصاق وترامك الخلايا القرنية وهذا يتوافق مع الدراسة العالمية التي أجريت في اليونان والتي قارنت بين الأزيليك أسيد والريتنيونيد 0.05% في علاج العدّ الرّؤاني. (Katsambas et al., 1989, p:9- (35)

- كما تعود فعالية الأزيليك أسيد بإنقاص عدد الأفات الالتهابية إلى دوره المضاد للبروبوسونية العدّية بالإضافة لتأثيراته المضادة للالتهاب عبر تنبيط التّعبير عن السيتوكينات قبل الالتهاب وكبح الجذور الأوكسجينية الحرّة وتنبيط اصطناعها من الخلايا المحبّة. (Sieber & Hegel, 2013, p:9-17)

وفي دراستنا قمنا بالمقارنة بين الأزيليك أسيد والريتنيونيد من حيث متوسّط عدد الأفات الالتهابية بنهاية فترة العلاج ولم تظهر فروق هامة إحصائياً بينهما، بينما قارنت الدراسة العالمية التي أجريت في اليونان بين الدّوائين من حيث متوسّط عدد الأفات الكلي بنهاية فترة العلاج ولم يكن هناك فروق هامة إحصائياً بينهما. (Katsambas et al., 1989, p:9- (35)

في دراستنا ظهرت فروق هامة إحصائياً بين الدّوائين من حيث متوسّط عدد الأفات الالتهابية بالزيارة 1 بعد شهر من بدء العلاج حيث ارتفع بمجموعة الريتنيونيد بهذه الزيارة

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

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 الأزيليك 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 الكلية بالإضافة لحساب عدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية وتقييم التغير بعد الآفات بين بدء العلاج ونهايته. وقد كانت شدة العد المدروسة من الدرجة 3 و4 حسب المقياس.

تم تطبيق الأزيليك أسيد في هذه الدراسة على شكل رغوة وبتركيز 15% مرتة يومياً لمدة 4 أشهر. انخفض عدد الآفات الكلية وعدد الزوائد والآفات الالتهابية بنسبة 84%. كان الدواء جيد التحمل، وقد سجل حدوث حمامى وتقرّ 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 بكل 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 والقشر والجفاف حيث كانت أكثر تواتراً بمجموعة الريتينوئيد بينما بالنسبة لحس الوخز والحرقة لم يكن هناك فارق إحصائي هام بينهما، وبالتالي يمكن اعتبار الأزيليك أسيد بديلاً آمناً عن الريتينوئيد مع تحمل أكبر من قبل المرضى.

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

النّصائح:

1- استخدام الأزيليك أسيد خط علاجي أول عند مقاربة العد الشائع درجة 1 و 2 حسب مقياس IGA لشدة العد، وذلك نظراً لفعاليته وآثاره الجانبية القليلة بالمقارنة مع الريتينوئيد الموضعي. كما يوصى باستخدامه كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازية الهجومية لتأمين أطول فترة من السيطرة على المرض وتجنب التكس.

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

¹⁸ المقارنة مع الدراسة العالمية الثانية بعنوان:

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

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

أجريت في قسم الأمراض الجلدية والزهريّة بالهند من قبل:

Fariba Iraji, 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 ASI (Counts) وتم حساب مشعر شدة العد

كما يلي: ASI = $(\text{الحطاطات} + (\text{البثرات} \times 2) + (\text{الرؤانات} \times 0.25))$.

كانت شدة العد المدروسة خفيفة إلى متوسطة. تم تطبيق الأزيليك أسيد في هذه الدراسة على شكل هلام وبتركيز 20% مرتين يومياً لمدة شهر ونصف، وتمت متابعة المرضى كل أسبوعين.

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

كان حس الوخز والحرقة الأكثر توافراً، وكانت جميع التأثيرات الجانبية عابرة وخفيفة الشدة.

بينما في دراستنا:

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

تم تقييم شدة العد حسب مقياس IGA بالإضافة لحساب عدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية وتقييم فعالية الدواء على كل منها. ولكن شدة العد المدروسة كانت أقل حيث

بينما في دراستنا:

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

وتم تقييم شدة العد حسب المقياس نفسه وكذلك تم حساب عدد الآفات الالتهابية وغير الالتهابية وتقييم فعالية الدواء على كل منها. ولكن شدة العد المدروسة كانت أقل حيث شملت المرضى من الدرجة 1 و 2 حسب مقياس IGA. تم تطبيق الأزيليك أسيد في دراستنا على شكل كريم وبتركيز 20% بنفس الطريقة مرّة يومياً ولكن لمدة أقصر (3 أشهر).

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

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

وبالنسبة للآثار الجانبية فقد توافت دراستنا مع الدراسة العالمية من حيث الآثار الجانبية المسجلة وبرزت في دراستنا بالمراحل الباكرة لتطبيق العلاج وانخفضت مع الاستمرار به، وكان حس الوخز والحرقة الأكثر توافراً بينما ظهرت الحمامي والتقرش والجفاف بتوافر أقل. قمنا بدراسة التكس وحدث لدى 22.2% من المرضى، في حين لم تتم دراسته بالدراسة العالمية.

شملت المرضى من الدرجة 1 و 2 حسب مقياس IGA أي وبالنسبة للآثار الجانبية فقد توافقت دراستنا مع الدراسة العالمية من حيث الآثار الجانبية المسجلة والتي بروزت في

دراستنا بالمراحل الباكرة لتطبيق العلاج وانخفضت مع الاستمرار به، وكان حس الوخز والحرقة الأكثر تواتراً كما في الدراسة الهندية بينما ظهرت الحمامي والتقرّش والجفاف بتواتر أقل.

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

تم تطبيق الأزيليك أسيد في دراستنا بنفس التركيز 20% لكن على شكل كريم مرّة يومياً ولمدة أطول (3 أشهر).

توافقت دراستنا مع الدراسة العالمية من حيث الفعالية العلاجية للأزيليك أسيد بخفض عدد الرؤمات والآفات الالتهابية 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: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. *Bolognia*. 4th ed. Elsevier; 2018. p. 588–613.
6. Goh C, Cheng C, Agak G, Zaenglein AL, Gruber 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-Convalexius 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. Iraji 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.