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

رشا نجيب ابراهيم* أيهم بدران**

الملخّص

خلفية البحث وهدفه: تهدف هذه الدّراسة إلى مقارنة الفعاليّة العلاجيّة والآثار الجانبية للأزيليك أسيد كريم 20% مقابل الرّيتينوئيد الموضعيّ (تريتينوئين كريم 0.05%) في علاج العدّ الشّائع درجة 1 و2 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ.

مواد البحث وطرائقه: بلغ عدد المرضى الّذين حقّقوا معايير الدّخول إلى الدّراسة 48 مريضاً تمّ فرزهم عشوائيّاً إلى مجموعتين، حيث عولجت المجموعة الأولى بتطبيق الأزيليك أسيد كريم 20% مرة يوميّاً بينما عولجت المجموعة الثّانية بالتّطبيق الموضعيّ للرّيتينوئيد على شكل كريم مرّة يوميّاً مساء، وامتدّت فترة العلاج لثلاثة أشهر. انقطع التّواصل مع 3 مرضى لذا أجريت الدّراسة على بيانات 45 مريضاً، حيث تمّت متابعة المرضى بشكل شهريّ خلال فترة العلاج، وفي كلّ مراجعة تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة بالإضافة لتقييم الاستجابة على العلاج والآثار الجانبيّة. كما تمّ تقييم النّكس بعد شهر من انتهاء العلاج.

النتائج: أبدى الأزيليك أسيد فعاليّة في خفض متوسّط كل من عدد الزّؤان وعدد الآفّات الالتهابيّة بفوارق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته. وبتقييم المرضى بنهاية فترة العلاج لم يكن هنالك فارق هامّ إحصائيّاً بين الأزيليك أسيد والرّيتينوئيد الموضعيّ بالنّسبة للفعاليّة العلاجيّة، كما تميّز العلاج بالأزيليك أسيد بآثار جانبيّة أقل وتحمّل أفضل من قبل المرضى. وحدث النّكس بنسبة 22.2% في مجموعة الأزيليك مقابل 15.8% في مجموعة الرّيتينوئيد دون وجود فوارق هامة إحصائياً.

الاستنتاجات: يعتبر الأزيليك أسيد علاجاً فعّالاً للعدّ الشّائع الوجهيّ خفيف الدّرجة حيث حقّق تحسّناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائيّة بشكل مماثل للرّيتينوئيد الموضعيّ مع آثار جانبيّة أقلّ. ويمكن استخدامه كخط علاجيّ أوّل بالعدّ الشّائع خفيف الشّدّة أو كعلاج صيانة بعد العلاج الجهازيّ.

الكلمات المفتاحيّة: العدّ الشّائع، الأزيليك أسيد، الرّيتينوئيد الموضعيّ.

* 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 Ibrahem.* **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

المقدّمة:

يعتبر العدّ الشّائع من أكثر الأمراض الجلديّة شيوعاً، وقد يصيب جميع الفئات العمريّة إلّا أنّ ذروة حدوثه بعمر المراهقة(Heng & Chew, 2020,p:1).

وهو اضطراب التهابيّ مزمن متعدّد الأسباب يصيب الوحدة الجريبيّة الزّهميّة، ويتطّور كنتيجة لتداخل العديد من العوامل في آليّته الإمراضيّة ومنها فرط التّقرن الجريبيّ وزيادة إنتاج الزّهم وجراثيم البروبيونيّة العدّيّة والالتهاب والاستجابة المناعيّة(Tan et al., 2018,p:2-60).

يتظاهر العدّ بأشكال سريريّة متعدّدة، حيث يمكن أن تتنوّع الصّورة السّريريّة من عدّ زؤانيّ خفيف مع أو بدون آفات التهابيّة متفرّقة إلى مرض جهازيّ خاطف، ويمثّل الوجه المكان الأكثر شيوعاً للإصابة وبشكل أقل الصّدر والظّهر (Layton et al., 2016,p:90.1-90.64).

تمّ تقسيم الآفّات العديّة اعتماداً على المظهر السّريريّ إلى آفات التهابيّة أو غير التهابيّة(Jansen et al., 2005,p:26-1018).

تعتبر الآفات غير الالتهابيّة أبكر الآفات العدّيّة وتتضمن الزّؤانات المفتوحة والزّؤانات المغلقة(Zaenglein & Thiboutot, 2018,p:588-613) .

تتنوع الآفات الالتهابيّة من حطاطات حماميّة صغيرة إلى بثرات وعقيدات كبيرة ومتموّجة تبعاً لامتداد وتوضّع الارتشاح الالتهابيّ بالأدمة (Goh et al., 2019,p:418-1391).

تمثّل اللطخات الالتهابيّة الآفات المتراجعةّ، ويشاهد فرط التّصبغ التّالي للالتهاب بشكل أشيع لدى المرضى ذوي النّمط الدّاكن. ويشاهد التّندّب بشكل شائع كنتيجة للعدّ، ويعدّ العلاج الباكر للعدّ ضرورياً للوقاية من التّشوهات الدّائمة النّاجمة عن التّندّب (Layton et al., 2016,p:90.1-90.64).إنّ القصّة المرضيّة والفحص السّريريّ الكامل هما المفتاح لتقديم خطّة علاجيّة مناسبة وفعّالة (Zaenglein et al., 2016, p:945-97) .

وبالنّسبة للعلاجات الموضعيّة يمكن استخدام الرّيتينوئيدات الموضعيّة كعلاج وحيد للعدّ الزّؤانيّ مع مركّب التهابيّ خفيف كما تفيد كعلاج صيانة لتثبيط أيّ تشكّل إضافيّ للزّؤانات المجهريّة، حيث تعمل على تعديل عمليّة التّقرن الجريبيّ والتصاق وتراكم الخلايا المتقرّنة وبالتّالي تساعد باستخراج الزّؤانات الموجودة والوقاية من تشكل زؤانات جديدة، كما أنّها تمتلك خواصاً مضادّة للالتهاب حيث تنقص التّعبير عن TLR2 المسؤولة عن الاستجابة الالتهابيّة بالعدّ وبالتّالي فهي تنقص من إنتاج السّيتوكينات قبل الالتهابيّة (Zaenglein & Thiboutot, 2018,p:588-613). وتشمل الرّيتينوئيدات الموضعيّة المستخدمة في علاج العدّ: التّريتينوئين Tretinoin والأدابالين Adapalene والتّازاروتين TazaroteneGoh (et al., 2019, p:418-1391).

كما يعتبر البنزويل بيروكسيد من أكثر العلاجات الموضعيّة استخداماً، ويوصى باستخدامه كعلاج وحيد للعدّ خفيف الشّدّة أو بالمشاركة مع الرّيتينوئيد الموضعيّ أو الصّادّات الجهازيّة لعلاج العدّ متوسّط الشّدّة إلى الشّديد (Goh et al., 2019, p:418-1391)(Zaenglein et al., 2016, p:945-973).

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

وتشمل العلاجات الموضعيّة الأزيليك أسيد وهو حمض ثنائيّ الكربوكسيل يوجد في حبوب القمح والمنتجات الحيوانيّة، ويمتلك خواصّاً مضادّة للزّؤان عبر تعديله عملية

التّقرّن المضطّربة في الجريبات المصابة بالعدّ. ويفيد بالعدّ الالتهابيّ عبر تثبيط نمو جراثيم البروبيونيّة العدّية بالإضافة لتثبيط التّعبير عن السّيتوكينات قبل الالتهابيّة وكبح الجذور الأوكسجينيّة الحرّة، كما يمكن أن ينقص إنتاج الزّهم عبر تثبيط أنزيم 5-ألفا ريدوكتاز (H. Liu et al., 2020, Sieber & Hegel, 2013, p:9-17).(1)

تستطب الصّادات الجهازيّة بشكل رئيسيّ لعلاج العدّ الالتهابيّ متوسط الشّدة إلى الشّديد. وتعتبر التّتراسيكلينات أشيع الصّادات المستخدمة في علاج العدّ ويكون الدّوكسيسيكلين والمينوسيكلين أكثر فعاليّة من التّتراسيكلين، كذلك تكون الماكروليدات مثل الأزيتروميسين والإريثروميسين فعّالة بعلاج العدّ ولكن ينبغي تحديد استخدامها للحالات الّتي يوجد بها مضاد استطبات لاستخدام التّتراسيكلينات (Zaenglein et al., 2016, p:945-973).

قد تكون المعالجة الهرمونيّة فعّالة جدّاً عند الإناث المصابات بالعدّ سواء كانت المستويات المصليّة للاندروجين مرضيّة أم لا (Zaenglein & Thiboutot, 2018, p:588-61).

تشمل العلاجات الجهازيّة الإيزوتريتينوئين الفمويّ وهو مشابه صنعيّ لفيتامين A حصل على موافقة ال FDA عام 1982 لعلاج العدّ العقيديّ الكيسيّ الشّديد المعنّد على العلاج. ومع مرور الوقت أظهرت الأشكال الأخرى للعدّ استجابة كبيرة على الإيزوتريتينوئين الفمويّ بما في ذلك العدّ غير المستجيب على الصّادات الأخرى والعدّ الّذي يترك ندبات بارزة، كما يكون فعّالاً أيضاً بعلاج التهاب الأجربة بسلبيات الغرام والحبيبوم الوجهيّ والعدّ الخاطف. (P. E. Pochi, 1990, p:98-187) (Peter E. Pochi et al., 1991, p:495-500) وتتراوح جرعته اليوميّة الموصى بها لعلاج العدّ بين 0.5-1 ملغ/كغ/اليوم، ويتمّ عادة البدء بجرعة 0.5 ملغ/كغ/اليوم لمدّة شهر لتجنّب اشتداد العدّ وتمكين المريض من الاعتياد على الآثار الجانبيّة المعتمدة على الجرعة، ثمّ تتمّ زيادة جرعة البدء حسب تحمّل المريض، وقد تبيّن أنّ الوصول لجرعة تراكميّة 120-150 ملغ/كغ يقلّل خطر النّكس. (Lehucher-Ceyrac & Weber-Buisset, 1993, p:8-123)

خلفيّة البحث:

نظراً لطبيعة المرض المزمنة وتعنيده لابدّ من البحث عن الخيار العلاجيّ الموضعيّ الأفضل للحالات خفيفة الدّرجة، بحيث يحقق فعاليّة عاليّة في السّيطرة على المرض بأدنى حد من التّأثيرات الجانبيّة، ويكون سهل الاستخدام وقليل التّكلفة.

صمّمت دراستنا لتقييم فعاليّة كريم الأزيليك أسيد 20% مقابل الرّيتينوئيد الموضعيّ (تريتينوئين كريم 0.05%) في علاج العدّ الشّائع درجة 1 و2 حسب مقياس IGA لشدّة العد، ودراسة تحمّل المريض للمعالجة من خلال تحريّ الآثار الجانبيّة.

خطوات البحث: أجريت دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة مقارنة خلال مدة عام كامل (2019-2020).

- وقد شملت 48 مريضاً من مراجعيّ مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعي ممن تتوفر لديهم المعايير التالية:

1- مرضى العدّ الوجهي من الدّرجة 1 و2 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ.

2-عمر المرضى يتراوح بين (12- 40) سنة.

3- عدم تلقي علاج التهابيّ مضادّ للعدّ أو أدوية هرمونيّة خلال الأشهر الثّلاثة السّابقة لفترة دخوله بالدّراسة.

4- موافقة المريض بعد الاطلّاع على الموافقة المستنيرة. - واستبعدنا المرضى من الدّراسة بالحالات التّالية:

1- الحمل أو الإرضاع.

2- وجود مرض جهازيّ.
3-مرضى العدّ الثانويّ (سبب غديّ، مهنيّ، ميكانيكيّ..).
4- أمراض جلديّة أخرى بالوجه (حساسيّة ضيائية، ورديّة حطاطيّة بثريّة ....).
5- حساسيّة تجاه الدّواء.

- تمّت مقاربة المريض للمرّة الأولى في الزّيارة (0) حيث تمّ أخذ قصّة سريريّة مفصّلة ثمّ إجراء فحص سريريّ دقيق، وتمّ الحصول على الموافقة المستنيرة بعد التّأكد من توفّر شروط الدّخول إلى الدّراسة وغياب معايير الاستبعاد، وتمّ بهذه الزّيارة قياس شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفّات 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 للرّيتينوئيد على شكل كريم مرة يوميّاً مساء مع تطبيق واقي شمسي صباحاً، وامتدّت فترة العلاج لثلاثة أشهر.

لم يتم وصف المرممات الجلدية لأي مريض خلال فترة العلاج.

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

- تمّت متابعة المرضى بشكل شهريّ خلال فترة العلاج، وفي كلّ مراجعة تمّ تقييم شدّة العدّ وحساب عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابية بالإضافة لتقييم الاستجابة على العلاج والآثار الجانبيّة.

- 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 العد في دراستنا على مقياس IGA لشدّة العدّ،[14,15] ويبيّن الجدول (1) معايير هذا المقياس.

شملت هذه الدّراسة إحصاءات وصفيّة لكلّ المتغيّرات الّتي دخلت في الدّراسة، كما احتوت أيضاً دراسة إحصائيّة استدلاليّة تتمثّل بالمقارنات والاختبارات والدّلالات الإحصائيّة وذلك باستخدام برنامج التّحليل الإحصائيّ 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)، وبالتّالي 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 Assesment of Acne)

الدّرجة	الشّدّة	الوصف
0	صافي clear	جلد طبيعي صافي، لا يوجد أيّ اندفاع عدّيّ.
1	تقريباً صافي Almost clear	عدد قليل جدّاً من الاندفاعات العدّيّة الزّؤانيّة، مع وجود آفّة التهابيّة صغيرة واحدة على الأكثر.
2	خفيف Mild	بعض الآفّات العدّيّة الزّؤانيّة، مع عدد قليل من الآفّات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات فقط) دون وجود آفّات عقيديّة.
3	متوسّط Moderate	العديد من الآفّات العدّيّة الزّؤانيّة وبعض الآفّات العدّية الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) ووجود عقيدة التهابيّة واحدة لا أكثر.
4	شديد Sever	العديد من الآفّات العدّيّة الزّؤانيّة والآفّات العدّيّة الالتهابيّة (حطاطات وبثرات) مع القليل من الآفّات العقيديّة الكيسيّة.

النّتائج: بلغ عدد المرضى الّذين أكملو مرحلة العلاج والمتابعة 45 مريضاً حيث شملت مجموعة الأزيليك 23 مريضاً بنسبة 51.1% في حين ضمّت مجموعة الرّيتينوئيد 22 مريضاً بنسبة 48.9%.

يوضّح الجدول (2) أنّه لا يوجد فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ الدّراسة من حيث الجنس والعمر ومدّة الشكاية ممّا يدّل على صلاحيّة العيّنة للدّراسة وإجراء المقارنات بين المجموعتين.

الجدول (2): خصائص العيّنة حسب المتغيّرات المدروسة وقيمة المعنويّة لنتائج المقارنة بين مجموعتي العلاج.

المتغيّر المدروس		مجموعة الأزيليك	مجموعة الرّيتينوئيد	p-value
الجنس	إناث N (%)	12 (%91.3)	18 (%81.8)	0.414
	ذكور N (%)	2 (%8.7)	4 (%18.2)	
متوسّط العمر (بالسّنوات)		22.22	23.1	0.437
متوسّط مدّة الشّكاية (بالأشهر)		17.8	19	0.504

- قمنا بدراسة الفعاليّة العلاجيّة للأزيليك أسيد، ويوضّح الجدول (3) وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته بالنّسبة لكل من عدد الزّؤانات وعدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الأزيليك، حيث أنّه بمقارنة كلّ متغيّر من هذين المتغيرين بين الزّيارتين (3-0) كانت قيمة p-value أصغر من مستوى الدّلالة 0.05 وهذا يدلّ على فعاليّة الطريقة العلاجيّة. وقد تبيّن بنهاية فترة العلاج بالأزيليك انخفاض متوسّط عدد الزّؤانات بنسبة 84.1% وعدد الآفات الالتهابيّة بنسبة 86.1%.

الجدول (3): دراسة تغيّر عدد الزّؤانات وعدد الآفّات الالتهابيّة خلال فترة العلاج بالأزيليك.

المتغيّر المدروس	الزّيارة (0)	الزّيارة (3)	p-value
عدد الزّؤانات	8.43	1.57	0.0012
عدد الآفّات الالتهابيّة	3.74	0.52	0.0001

- قمنا بدراسة الفعاليّة العلاجيّة للرّيتينوئيد الموضعيّ، ويوضّح الجدول (4) وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته بالنّسبة لكلّ من عدد الزّؤانات وعدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الرّيتينوئيد، حيث أنّه بمقارنة كلّ متغيّر من هذين المتغيّرين بين الزّيارتين (3-0) كانت قيمة p-value أصغر من مستوى الدّلالة 0.05 وهذا يدلّ على فعاليّة الطريقة العلاجيّة. وقد تبيّن بنهاية فترة العلاج بالرّيتينوئيد انخفاض متوسّط عدد الزّؤانات بنسبة 88.2% وعدد الآفات الالتهابيّة بنسبة 84.5%.

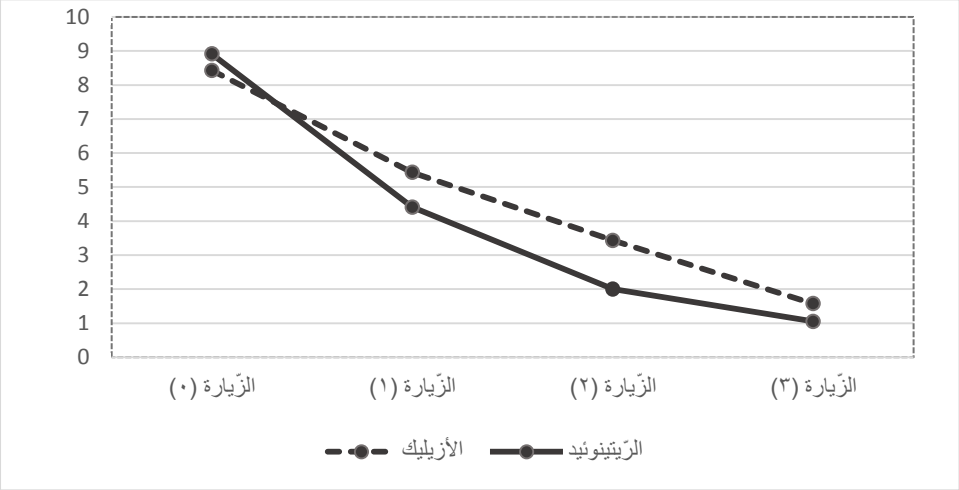
الجدول (4): دراسة تغيّر عدد الزّؤانات وعدد الآفّات الالتهابيّة خلال فترة العلاج بالرّيتينوئيد.

المتغيّر المدروس	الزّيارة (0)	الزّيارة (3)	p-value
عدد الزّؤانات	8.91	1.05	0.00029
عدد الآفّات الالتهابيّة	3.55	0.55	0.0003

- قمنا بالمقارنة بين الأزيليك أسيد والرّيتينوئيد من حيث الفعاليّة العلاجيّة. ويوضّح الجدول(5) عدم وجود فوارق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتيّ الدّراسة بالنّسبة لفعاليّة الدّواء المستخدم في علاج الزّؤان في الزيارة(1) والزيارة(2) وفي الزيارة(3) عند نهاية فترة العلاج، حيث كانت قيمة P-value أعلى من مستوى الدّلالة 0.05 في جميع هذه الزّيارات.

الجدول (5): مقارنة متوسّط عدد الزّوّانات بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس		الأزيليك	الرّيتينوئيد	p–value
متوسّط عدد الزّوّانات	الزّيارة (0)	8.43	8.91	0.704
	الزّيارة (1)	5.43	4.41	0.368
	الزّيارة (2)	3.43	2	0.154
	الزّيارة (3)	1.57	1.05	0.591

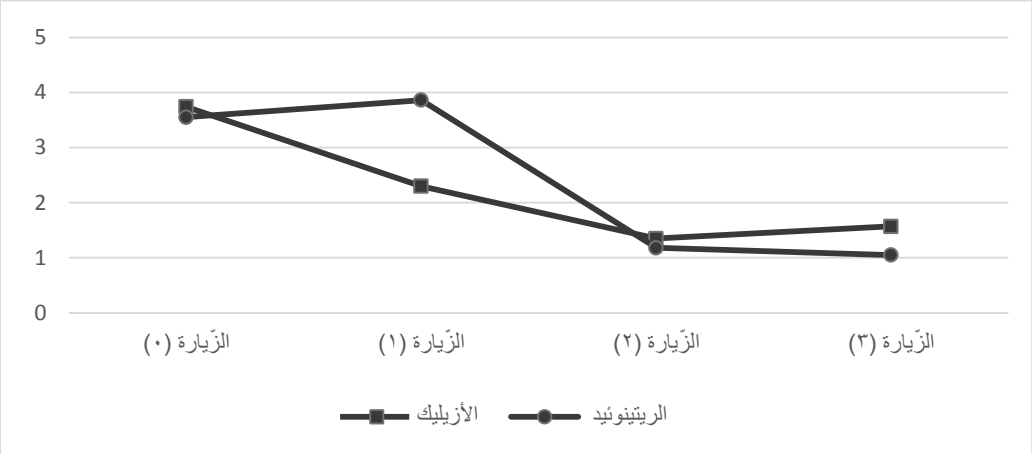


المخطّط البيانيّ (1): تغيّر متوسّط عدد الزّوّانات في مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

– كما يبيّن الجدول (6) عدم وجود فوارق هامّة إحصائيّا بين مجموعتيّ الدّراسة بالنّسبة لفعاليّة الدّواء المستخدم في علاج الآفّات الالتهابيّة في الزيارة (2) وفي الزيارة(3) عند نهاية فترة العلاج حيث كانت قيمة P– value أعلى من مستوى الدّلالة 0.05 في هاتين الزّيارتين، ولكنها كانت أصغر من مستوى الدّلالة في الزّيارة (1) بعد شهر من بدء العلاج ممّا يدّل على وجود فوارق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين في هذه الزّيارة حيث ارتفع متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعة الرّيتينوئيد.

الجدول (6): مقارنة متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

المتغيّر المدروس		الأزيليك	الرّيتينوئيد	p–value
متوسّط عدد الآفات الالتهابيّة	الزّيارة (0)	3.74	3.55	0.603
	الزّيارة (1)	2.30	3.86	0.001
	الزّيارة (2)	1.35	1.18	0.623
	الزّيارة (3)	1.57	1.05	0.928



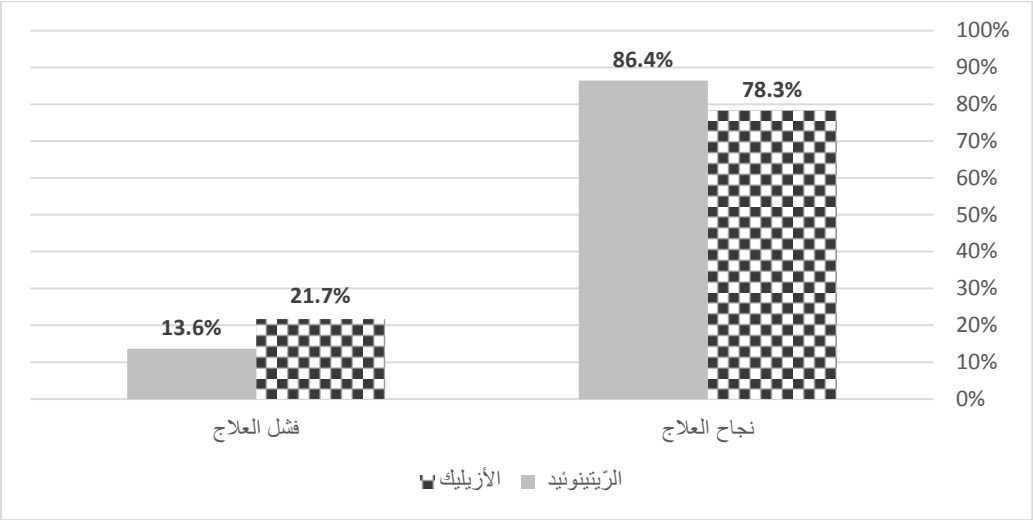
المخطّط البيانيّ (2): تغيّر متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة في مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة المعالجة.

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

وقد بلغت نسبة المرضى الذين نجح العلاج لديهم في مجموعة الأزيليك 78.3% بينما كانت النّسبة في مجموعة الرّيتينوئيد 86.4%، ولم يكن هنالك فارق هام إحصائياً بين المجموعتين فيما يخص نتيجة العلاج والفعالية العلاجية حيث كانت قيمة p–value=0.699 وهي أعلى من مستوى الدلالة 0.05. ويوضّح الجدول (7) توزّع العينة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

الجدول (7): توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

نتيجة العلاج	الأزيليك		الرّيتينوئيد	
	العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة
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): توزّع العيّنة وفقاً لنتيجة العلاج ونوع العلاج.

– تمّ فحص واستجواب المرضى بحثاً عن الآثار الجانبيّة للعلاج بشكل شهريّ خلال فترة المعالجة الّتي امتدّت لثلاثة أشهر. ويبيّن الجدول (8) وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين مجموعتي العلاج بالنّسبة لتكرار تطور الحمامى والتّقشّر والجفاف في الزّيارة (1) و(2) و(3) حيث كانت قيمة P–value أصغر من مستوى الدلالة في جميع الزّيارات، ولوحظت هذه الآثار بتواتر أعلى بمجموعة الرّيتينوئيد. بينما يوضّح عدم وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين بالنّسبة لتكرار شكوى حس الوخز والحرقة حيث كانت قيمة P–value أكبر من مستوى الدّلالة في جميع الزّيارات.

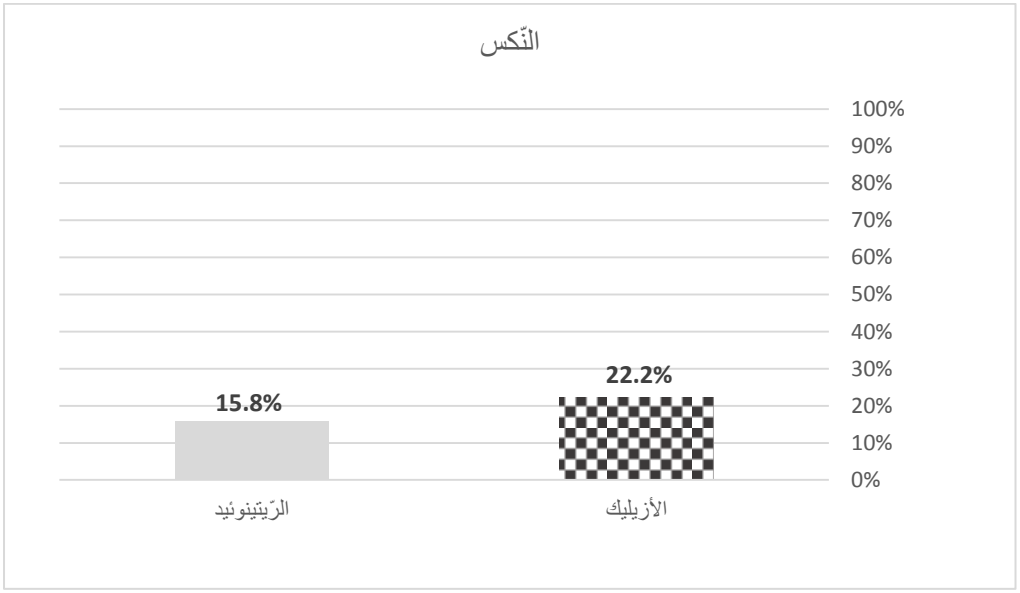
الجدول (8): مقارنة تكرارات تطوّر الآثار الجانبيّة بين مجموعتي الدّراسة خلال فترة العلاج.

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

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

الجدول (9): توزّع العيّنة وفقاً لمعدّل النّكس ونوع العلاج.

النّكس	الأزيليك		الرّيتينوئيد	
	العدد	النّسبة المئويّة	العدد	النّسبة المئويّة
حدث	4	% 22.2	3	%15.8
لم يحدث	14	% 77.8	16	%84.2
المجموع	18	%100	19	%100



المخطط البياني (4): توزّع العيّنة وفقاً لمعدّل النّكس ونوع العلاج.

مناقشة النتائج:

– بيّنت الدّراسة الوصفيّة تجانس صفات العيّنة بين مجموعتيّ العلاج من حيث الجنس والعمر ومدّة الشّكاية ممّا يدّل على صلاحيّة العيّنة للدّراسة وإجراء المقارنات بين المجموعتين.

– أظهر الأزيليك أسيد فعاليّة ملحوظة بالعلاج تجلّت بإنقاص متوسط عدد الزّؤانات وعدد الآفّات الالتهابيّة بفروق هامّة إحصائيّاً بين بداية العلاج ونهايته، حيث تبيّن بالمقارنة بين الزّيارتين (0 و3) انخفاض عدد الزّؤانات بنسبة 81.4%، وعدد الآفّات الالتهابيّة بنسبة 86.1% وكلّ ما سبق يدّل على فعاليّة هذه الطّريقة العلاجيّة وهذا يتوافق مع العديد من الدّراسات العالميّة الّتي قيّمت فعاليّة الأزيليك أسيد في علاج العدّ.

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

– تعزى خواص الأزيليك أسيد الحالّة للزّوان إلى كونه يعاكس عمليّة التّقرّن المضطّربة بالجربيات المصابة بالعدّ حيث يؤثّر بشكل خاصّ على المراحل النّهائيّة من تمايز الخلايا الكيراتينيّة ويقلّل عدد وحجم حبيبات الكيراتوهيالين كما ينقص التّعبير عن الفيلاغرين بالطّبقة الحبيبيّة. (Sieber & Hegel, 2013, p:9–17)

لم تظهر في دراستنا فروق هامّة إحصائيّاً بين الدّوائين من حيث فعاليّة علاج الزّوان بنهاية فترة العلاج رغم اختلاف الآلية التي يعمل بها الأزيليك أسيد عن الطّريقة الّتي يؤثّر بها الرّيتينوئيد الموضعيّ على الزّوان والّتي تتجلّى بشكل رئيسيّ بتقليل التصاق وتراكم الخلايا القرنيّة

وهذا يتوافق مع الدّراسة العالميّة الّتي أجريت في اليونان والّتي قارنت بين الأزيليك أسيد والتّريتينوئين 0.05% في علاج العدّ الزّوانيّ. (Katsambas et al., 1989, p:9–35)

– كما تعود فعاليّة الأزيليك أسيد بإنقاص عدد الآفات الالتهابيّة إلى دوره المضادّ للبروبيونيّة العدّيّة بالإضافة لتأثيراته المضادّة للالتهاب عبر تثبيط التّعبير عن السّيتوكينات قبل الالتهابيّة وكبح الجذور الأوكسجينيّة الحرّة وتثبيط اصطناعها من الخلايا المحبّبة. (Sieber & Hegel, 2013, p:9–17)

وفي دراستنا قمنا بالمقارنة بين الأزيليك أسيد والتّريتينوئين من حيث متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بنهاية فترة العلاج ولم تظهر فروق هامّة إحصائيّاً بينهما، بينما قارنت الدّراسة العالميّة الّتي أجريت باليونان بين الدّوائين من حيث متوسّط عدد الآفّات الكلّي بنهاية فترة العلاج ولم يكن هنالك فروق هامّة إحصائيّاً بينهما. (Katsambas et al., 1989, p:9–35)

في دراستنا ظهرت فروق هامّة إحصائيّاً بين الدّوائين من حيث متوسّط عدد الآفّات الالتهابيّة بالزّيارة 1 بعد شهر من بدء العلاج حيث ارتفع بمجموعة الرّيتينوئيد بهذه الزّيارة ويمكن أن يفسّر ذلك كون الرّيتنوئيدات الموضعيّة تسبّب اشتداداً للعدّ ببداية العلاج. (Zaenglein & Thiboutot, 2018, p:588–613)

– استخدمنا في دراستنا مقياس IGA لتقييم شدّة العدّ عند المرضى في حين اعتمدت الدّراسة العالميّة اليونانيّة على عدد الآفات فقط.

بلغت نسبة المرضى الّذين وصل مشعر شدّة العدّ لديهم بنهاية فترة العلاج إلى الدّرجة 1 أو 0 في مجموعة الأزيليك 78.3% وهي قريبة من النّسبة بالدّراسة العالميّة

الّتي أجريت باستراليا (82%) حيث قيّمت هذه الدّراسة فعاليّة الأزيليك أسيد لمدّة 12 أسبوع باستخدام مقياس IGA ولكنّها شملت المرضى من الدّرجة 3 أيضاً. (Kainz et al., 2016, p:59–1249)

وفي دراستنا قمنا بمقارنة هذه النّسبة بمجموعة الأزيليك مع النّسبة بمجموعة الرّيتينوئيد 86.4% ولم يكن هنالك فارق إحصائيّ هامّ بين المجموعتين فيما يخصّ نتيجة العلاج والفعالية العلاجية حسب مقياس IGA.

– تمّ في دراستنا تقييم الآثار الجانبيّة في كلّ مراجعة خلال فترة العلاج لتقييم تحمّل المرضى للعلاجات الموصوفة. وكان الأثر الجانبيّ الأكثر تواتراً في مجموعة الأزيليك هو تطور حس الوخز والحرقة وهذا يتوافق مع العديد من الدّراسات العالميّة. (Hashim et al.,201, p:641–6458) (Iraji et al., 2007, p:6–94) (Kainz et al., 2016, p:59–1249)

(Katsambas et al., 1989, p:9–35)

ويعود ذلك للخواص الحامضيّة للأزيليك أسيد الّتي تسبّب تخريشاً للنّهايات العصبيّة الحرّة بالجلد. (Graupe et al., 1996, p:20–35)

في حين كانت الآثار الأخرى من حمامى وتقشّر وجفاف أقل تواتراً. أمّا في مجموعة الرّيتينوئيد فقد كانت الآثار الجانبيّة أكثر تواتراً وخاصّة الحمامى والتّقشّر وهذا يتفّق

أيضاً مع الدّراسة العالميّة اليونانيّة.(Katsambas et al., 1989, p:9-35)

وجدنا تراجعاً في حدوث الآثار الجانبيّة مع تقدّم سير العلاج بكلا مجموعتيّ الدّراسة وهذا يتفق مع عدّة دراسات عالميّة، ممّا يدعونا لاستنتاج وجود رد فعل وقائيّ يقوم به الجلد المستهدف بالعلاج. وعند مقارنة تطّور الآثار الجانبيّة بين مجموعتيّ الدّراسة خلال فترة العلاج تبيّن وجود فروق هامّة إحصائيّاً بين المجموعتين بالنّسبة للحمامى والتّقشر والجفاف حيث كانت أكثر تواتراً بمجموعة الرّيتينوئيد بينما بالنّسبة لحس الوخز والحرقة لم يكن هنالك فارق إحصائيّ هام بينهما، وبالتّالي يمكن اعتبار الأزيليك أسيد بديلاً آمناً عن الرّيتينوئيد مع تحمّل أكبر من قبل المرضى.

الاستنتاج: يعتبر الأزيليك أسيد علاجاً فعّالاً للعدّ الشّائع الوجهيّ خفيف الدّرجة حيث حقّق تحسّناً واضحاً مثبتاً بالاختبارات الإحصائيّة بشكل مماثل للرّيتينوئيد الموضعيّ مع آثار جانبيّة أقلّ وتحمّل أفضل من قبل المرضى. ويمكن استخدامه كخط علاجيّ أوّل بالعدّ الشّائع خفيف الشّدّة أو كعلاج صيانة بعد العلاج الجهازيّ، كما تظهر أهميّة هذه المعالجة في حال وجود مضادّ استطباب للرّيتينوئيد الموضعيّ أو للعلاجات الجهازيّة.

التّوصيات:

1- استخدام الأزيليك أسيد كخطّ علاجيّ أوّل عند مقاربة العدّ الشّائع درجة 1 و2 حسب مقياس IGA لشدّة العدّ، وذلك نظراً لفعّاليته وآثاره الجانبيّة القليلة بالمقارنة مع الرّيتينوئيد الموضعيّ. كما يوصى باستخدامه كعلاج صيانة بعد العلاجات الجهازيّة الهجوميّة لتأمين أطول فترة من السّيطرة على المرض وتجنّب النّكس

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

3- إجراء دراسات لاحقة لتقييم فعاليّة العلاج لمدة أطول من المدّة المدروسة في بحثنا (3أشهر)، ومتابعة المريض لفترة أطول من شهر لتقييم النّكس.

4- إجراء دراسات تشمل درجات أعلى من العدّ (العدّ متوسّط الشّدة والشّديد).

المقارنة مع الدّراسات العالميّة:

المقارنة مع الدراسة العالميّة الأولى بعنوان:[19]

فعاليّة وأمان الأزيليك أسيد رغوة 15% في علاج العدّ الشّائع الوجهيّ.

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

دراسة متعدّدة المراكز أجريت عام 2018 من قبل:

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

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

تمّ تقييم شدّة العدّ حسب مقياس IGA كما تمّ حساب عدد الآفات الكليّ بالإضافة لحساب عدد الآفات الالتهابيّة وغير الالتهابيّة وتقييم التّغيّر بعدد الآفات بين بدء العلاج ونهايته. وقد كانت شدّة العدّ المدروسة من الدّرجة 3 و4 حسب المقياس.

تمّ تطبيق الأزيليك أسيد في هذه الدّراسة على شكل رغوة وبتركيز 15% مرّة يوميّاً لمدّة 4 أشهر.

انخفض عدد الآفات الكليّ وعدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة بنهاية الشّهر الرّابع، وكان العلاج ناجحاً بنسبة 84%. كان الدّواء جيّد التّحمل، وقد سجّل حدوث حمامى وتقشّر وجفاف وحكة وحرقة وكانت جميعها خفيفة الشّدّة.

بينما في دراستنا:

بلغ عدد المرضى في مجموعة الأزيليك 23 مريضاً، وتراوحت أعمارهم بين 16–31 سنة.

وتمّ تقييم شدّة العدّ حسب المقياس نفسه وكذلك تمّ حساب عدد الآفّات الالتهابيّة وغير الالتهابيّة وتقييم فعاليّة الدّواء على كلّ منها. ولكن شدّة العدّ المدروسة كانت أقل حيث شملت المرضى من الدّرجة 1 و2 حسب مقياس IGA.

تمّ تطبيق الأزيليك أسيد في دراستنا على شكل كريم وبتركيز 20% بنفس الطريقة مرّة يوميّاً ولكن لمدّة أقصر (3 أشهر).

توافقت دراستنا مع الدّراسة العالمية من حيث الفعاليّة العلاجيّة للأزيليك أسيد بخفض عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة في نهاية فترة العلاج.

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

وبالنّسبة للآثار الجانبيّة فقد توافقت دراستنا مع الدّراسة العالميّة من حيث الآثار الجانبيّة المسجلّة وبرزت في دراستنا بالمراحل الباكرة لتطبيق العلاج وانخفضت مع الاستمرار به، وكان حس الوخز والحرقة الأكثر تواتراً بينما ظهرت الحمامى والتّقشر والجفاف بتواتر أقل.

قمنا بدراسة النّكس وحدث لدى 22.2% من المرضى، في حين لم تتمّ دراسته بالدّراسة العالميّة.

المقارنة مع الدّراسة العالميّة الثّانيّة بعنوان:[18]

فعالية التطّبيق الموضعي للأزيليك أسيد جيل في علاج العدّ الخفيف إلى متوسّط الشّدة.

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

أجريت في قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة بالهند من قبل: Fariba Iraji, Ali Sadeghinia, Zabiholahi Shahmoradi, Amir Hossein Siadat, Abolfazl Jooya

بلغ عدد المرضى في هذه الدّراسة 30 مريضاً وكان متوسّط أعمارهم 18.3 سنة.

اعتمدت الدّراسة على حساب عدد الآفات Lesions (Counts) وتمّ حساب مشعر شدّة العدّ ASI كما يلي: ASI = الحطاطات + (البثرات x 2) + (الزّؤانات x 0.25).

كانت شدّة العدّ المدروسة خفيفة إلى متوسّطة.

تمّ تطبيق الأزيليك أسيد في هذه الدّراسة على شكل هلام وبتركيز 20% مرتين يوميّاً لمدّة شهر ونصف، وتمّت متابعة المرضى كلّ أسبوعين.

في نهاية فترة العلاج: انخفض متوسّط شدّة العدّ بنسبة 65.2% وعدد الزّؤانات بنسبة 87.3% وعدد الحطاطات بنسبة 51.2% وعدد البثرات بنسبة 42.1%.

كان حس الوخز والحرقة الأكثر تواتراً، وكانت جميع التّأثيرات الجانبيّة عابرة وخفيفة الشدّة.

بينما في دراستنا:

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

تمّ تقييم شدّة العدّ حسب مقياس IGA بالإضافة لحساب عدد الآفّات الالتهابيّة وغير الالتهابيّة وتقييم فعاليّة الدّواء على كلّ منها. ولكن شدّة العدّ المدروسة كانت أقل حيث

شملت المرضى من الدّرجة 1 و2 حسب مقياس IGA أي العدّ خفيف الدّرجة.

تمّ تطبيق الأزيليك أسيد في دراستنا بنفس التّركيز 20% لكن على شكل كريم مرّة يوميّاً ولمدّة أطول (3 أشهر).

توافقت دراستنا مع الدّراسة العالمية من حيث الفعاليّة العلاجيّة للأزيليك أسيد بخفض عدد الزّؤانات والآفّات الالتهابيّة في نهاية فترة العلاج.

وبالنّسبة للآثار الجانبيّة فقد توافقت دراستنا مع الدّراسة العالميّة من حيث الآثار الجانبيّة المسجلّة والتي برزت في دراستنا بالمراحل الباكرة لتطبيق العلاج وانخفضت مع الاستمرار به، وكان حس الوخز والحرقة الأكثر تواترا كما في الدّراسة الهنديّةً بينما ظهرت الحمامى والتّقشر والجفاف بتواتر أقل.

قمنا بدراسة النّكس وحدث لدى 22.2% من المرضى، في حين لم تتمّ دراسته بالدّراسة العالميّة.

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 J V., 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, 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-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.