



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة فعالية العلاج التشاركي بين الكليندامايسين ١.٢ % والريتينوئيد
الموضعي ٠.٠٢٥ % بالمقارنة مع العلاج بالميترونيدازول الموضعي

في علاج وردية الوجه

*Efficacy of combination therapy Clindamycin 1.2% with
Topical Retinoid 0.025% versus Topical Metronidazole
0.75% in treatment of Rosacea*

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلدية والزهرية

أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعداد:

طالبة الدراسات العليا : غادة أحمد المنصور

برئاسة:

بإشراف:

أ.م.د. منال صلاح الدين محمد

أ.د. نضال حمادي

الإهداء

إلى من أوقدا العمر شمعة تنير دربي ودرب إخوتي ... إلى من يسري الحب و
العطف دما في عروقهما إلى من يعجز عمري عن وفاء حقهما أبي و أمي
إلى كل الحب....نبض القلبرفيق الدرب ...زوجي الغالي .

إلى من وقفوا بجانبني في كل حياتي ... إلى من شاركوني أحلامي وكانو أعز
أصدقائي....إخوتي و أخواتي

إلى بهجتي...ضحكتي...سعادتي....حياتي...أميرتي...مشاغبتني الصغيرة ...ابنتي
سارة

إلى من تعبوا معي و أعطوني خلاصة علمهم وخبرتهم ولهم علي فضل لا ينسى
...أساتذتي الكرام وأخص بالذكر أستاذي المشرف أ.م.د.نضال حمادي و أعضاء
لجنة الحكم أ.د. لينا حاج ابراهيم و د. كندة الشوة و رئيسة القسم أ.م.د. منال محمد و
باقي المشرفات والمشرفين الأفاضل

الفهرس	رقم الصفحة
أولا :الدراسة النظرية	٤
التعريف	٥
لمحة تاريخية	٥
الوبائيات	٥
الآلية الإمراضية	٦
التظاهرات السريرية	١٠
الأعراض السريرية	١٩
التشريح المرضي	١٩
الأمراض المرافقة	٢٠
التشخيص التفريقي	٢٢
سير المرض والإنذار	٢٤
الإختلاطات	٢٥
العلاج	٢٥
الطفوح المتعلقة بالوردية	٣٣
ثانيا: الدراسة العملية	٤٥
الملخص	٤٦
أولا : مقدمة البحث	٤٧
ثانيا : طرق و مواد الدراسة	٤٨
ثالثا : النتائج	٥٦
رابعا : التحليل و المناقشة	٨٣
خامسا : الخلاصة	٨٥
سادسا :المقارنة مع الدراسات العالمية	٨٦
سابعاً : التوصيات	٨٧
المراجع	٨٨

الدراسة النظرية

الوردية ROSACEA

التعريف Definition:

مرض التهابي مزمن ناكس شائع (١)

هناك تظاهرات مفتاحية أساسية لدى المرضى تتضمن: الحمى الوجهية المستمرة والأفات الالتهابية. (٢)

كما أن هناك تظاهرات إضافية تشمل: توسع الشعريات، الميل لتوهج الوجه بشكل متكرر، الوذمة الغير انطباعية، الإلتهاب العيني وكذلك التغيرات الفيمية. (٢)

لمحة تاريخية History:

روبرت ويلان Robert Willan هو أول من استخدم مصطلح العد الوردي الذي يقابل اليوم الوردية الحطاطية البثرية (٣،٤)

سابقا كان يعتقد أن الوردية مثل العد الشائع لها علاقة بالزهم لكن **Radcliff-Crocker** وضح أن التوهج المتكرر يجعل أوعية الوجه الدموية ضعيفة ومتوسعة وبالنتيجة تحدث التغيرات الالتهابية (٢)

في عام ٢٠٠٢ تم تصنيف الوردية إلى أربع تحت أنماط سريرية هي: (٥)

١- الحمى مع توسع لشعريات .

٢- الوردية الحطاطية البثرية .

٣- الفيمة.

٤- الوردية العينية .

الوبائيات Epidemiology :

المنشورات التي تتحدث عن تواتر حدوث الوردية غير كافية ربما بسبب عدم وجود تعريف كافي للمرض (٦)

بينت احدى الدراسات في السويد على ٨٠٠ مريض أن نسبة الوردية هي ١٠% وكانت الغالبية من نمط الحمamy مع توسع الشعريات (٧)

أما في ايرلندا، فقد أظهرت دراسة على ١٠٠٠ مريض أن النسبة ٢.٧% (٨)

تشاهد الوردية بشكل أساسي لدى أصحاب الجلد الفاتح من أنماط I, II (٩)
معدل إصابة النساء بالوردية أعلى من إصابة الرجال (١٠)، لكن التغيرات
الفيمية أكثر حدوثا لدى الرجال (١١)

تعتبر الوردية مرض الأعمار المتوسطة بين ٣٠-٥٠ سنة، عمر البدء عند
النساء أصغر من الرجال (١٢) هناك حالات نادرة من الوردية الحطاطية أو
العينية عند الأطفال (١٣)

الآلية الإمراضية Pathophysiology:

الآلية الإمراضية للوردية غير معرفة بشكل دقيق لكنها متعددة
العوامل، تلعب فيها الخلفية الوراثية دورا رئيسيا حيث يذكر حوالي ٢٠%
من المرضى وجود قصة عائلية (١٤).

العوامل الأساسية في الإمراضية تتضمن:

✓ اضطراب التنظيم الوعائي العصبي Neuro-vascular
: dysregulation

-العديد من المظاهر السريرية للوردية مثل: الحمamy العابرة، حمamy
مركز الوجه المستمرة، توسع الشعريات والتوهج تشير إلى الدور الهام
الذي يلعبه النظام الوعائي في الآلية الإمراضية، وقد تم اكتشاف وجود
زيادة في الدفق الدموي في الآفات الجلدية (١٥).

- وجدت الدراسات النسيجية من الآفات الجلدية زيادة في التعبير عن العامل
المنمي للبطانة الوعائية Vascular Endothelial growth
factor(VEGF), CD31, وكذلك عن واسمات البطانة اللمفاوية

D2-40(Podoplanin) وهذا يؤدي إلى زيادة تحريض الخلايا البطانية الوعائية الدموية و اللمفاوية (١٦)

-عادة يصف مرضى الوردية شعور بالحرق أو اللدغ وكذلك تكون عتبة الإحساس بالحرارة و الألم منخفضة (١٧) وهذا يفسر باضطراب التنظيم العصبي حيث :

يؤدي تنبيه النهايات العصبية الجلدية التي تعبر عن المستقبل العابر Transient receptor potential vanilloid (TRPV) للفتوات الشاردية بمنبهات معينة مثل التوابل ، الحرارة أو الكحول إلى اضطراب حس ، توهج و حمى (١٨).

-وجدت احدى الدراسات أن العديد من قنوات هذا المستقبل العابر vanilloid تكون فعالة عند مرضى الوردية (القنوات من ١ إلى ٦) (١٩)، يترافق هذا النشاط مع التهاب من منشأ عصبي ، أي استجابة التهابية محرضة بالأعصاب الحسية حيث أن تفعيل هذه القنوات يؤدي إلى تحرر وسائط عصبية في موقع الإلتهاب ، هذه الوسائط تؤدي إلى توسع الأوعية ، نزح بروتين البلازما خارج الأوعية وكذلك إلى جذب الخلايا الإلتهابية (٢) (٢٠) تعتبر هذه الآلية مسؤولة عن نوبات التوهج التي يعاني منها مرضى الوردية (٢١)

✓ دور الأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet light role:

-إن الفيتامين (د) الذي يحرض تركيبه في الجلد عند التعرض للأشعة فوق البنفسجية ، يقوم بتحريض فرط التعبير عن ال cathelicidin من الخلايا الكيراتينية والذي يبدأ في مابعد بشلالات التهابية (٢٢).

-التعرض للأشعة فوق البنفسجية B(UVB) يحرض إنتاج أوعية جديدة من خلال زيادة إنتاج العوامل المنمية للأوعية من الخلايا الكيراتينية (٢٣).

-الأشعة فوق البنفسجية تحرض إنتاج أنماط الأكسجين التفاعلي (وهي عوامل مؤكسدة) والتي تزيد من إنتاج أنزيمات metalloproteinases في المطرق والتي بدورها تؤدي إلى تخريب مطرق الأوعية الدموية (٢٤)

- الوردية من نمط الحمامى مع توسع الشعريات هي الأكثر تأثراً بالأشعة فوق البنفسجية و تتناسب شدتها مع درجة التعرض للشمس (٢٥)، على عكس الوردية الحطاطية البثرية التي لا يبدو أن لها ارتباط مهم مع التعرض للشمس أو درجة التخریب الضوئي للجلد (٢٦)، حتى أن بعض المرضى يذكرون تحسن مرضهم عند التعرض للشمس (٢٧).

✓ استجابة المناعة الفطرية *The innate immune response*:

تكون هذه الإستجابة مضطربة لدى مرضى الوردية حيث:

- تزيد فعالية TLR2 (Toll like receptor)
- تزيد فعالية الأنزيمات الحالة *Proteases*
- وتزيد فعالية Cathelicidin (LL-37) (٢٨)

هذه التغيرات تؤدي إلى تحريض تكاثر الأوعية و إنتاج مواد جذب كيمائية من الخلايا الكيراتينية (وبالتالي تعزيز الإلتهاب) وكذلك تحريض تركيب مكونات المطرق خارج الخلوي . هذه التغيرات تشاهد بشكل أساسي لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية (٢٩)

✓ المسببات الإنتانية *Infectious causes* :

العوامل الإنتانية المقترحة تشمل سوس الدويدية ، *Bacillus oleronius*، المكورات العنقودية البشرية، المتدثرة الرئوية و الملتوية البوابية .

١-دور سوس الدويدية *Demodex mite*:

-الدويدية هي من مفصليات الأرجل المتعايشة في جلد الوجه ، مثل الدويدية الجريبية *Demodex folliculorum* و الدويدية الصغيرة *Demodex brevis*، وهي تعيش داخل لمعة الوحدة الشعرية الزهمية دون أن تسبب أي ارتكاس التهابي في الظروف الطبيعية (٣٠)

وقد لوحظ زيادة في أعدادها لدى المصابين بالوردية وذلك من خلال الخزع الجلدية (٣١).

-تواجدها بأعداد كبيرة في منطقة الوحدة الشعرية الزهمية يؤدي إلى تجمع الخلايا الالتهابية وخاصة الخلايا التائية المساعدة CD4(٣٢)

-اقترح أيضا أن هذا السوس يلعب دورا في تعديل استجابة جهاز المناعة الفطرية (٣٣) حيث أن مكونات غشاءه الخلوي تنشط TLR2 وهذا يزيد مستويات Cathlcidine (LL-37) (٣٤)

تتضمن الأدلة التي تدعم دور الدويدية في إمراضية الوردية مايلي :

- استخدام كريم Ivermectin 1%(والذي يقلل أعداد سوس الدويدية) كان أكثر فعالية من الدواء الغفل في تقليل آفات الجلد الالتهابية في الوردية الحطاطية البشرية (٣٥)
- استخدام مضادات الكالسينورين الموضعية ومثبط عامل نمو البشرة الجهازى (EGF) يسبب جلادات شبيهة بالوردية ويزيد أعداد الدويدية (٣٦)
- إن الدويدية هي أحد العوامل المسببة لإلتهاب الجفن المزمن، التهاب الملتحمة وسوء وظيفة غدد ميبوميوس ، كما أنها تسبب تظاهرات عينية غير اعتيادية مثل : ظهور أوعية دموية في القرنية السطحية ، ارتشاح القرنية ، عتامة القرنية السطحية وندبات القرنية العقيدية ذلك في مرضى الوردية العينية (٣٧)

٢-Bacillus oleronius :

هي جرثومة سلبية الغرام معزولة من سوس الدويدية .

- المستضد البروتيني الخاص بها يمكن أن تحرض الإلتهاب لدى مرضى الوردية الحطاطية البشرية (٣٨).

٣-المكورات العنقودية البشرية :

هي بكتيريا متعايشة على الجلد ، تنتج في الجلد الطبيعي Anti microbial peptide التي تساعد على منع الأمراض التي تسببها البكتريا الضارة ، لكن عندما توضع على جلد مصاب بالوردية فإنها تولد عوامل ضارة نوعية

مسببة تفعيل TLR2 وإطلاق شلالات الإلتهاب المتواسطة بال Cathelicidin-KLK5 (٣٩).

٤-الملتوية البوابية:

ذكر وجود دور للملتوية البوابية في الآلية الإمراضية للوردية (٤٠) ، حيث ارتفعت امكانية الترافق بين الإنتان بالملتوية البوابية و شدة الوردية (٤١) وكانت أكثر شيوعا لدى مرضى النمط الحطاطي البثري (٤٢).

في حين أشار تقرير آخر إلى أن أكثر من ٥٠% من مرضى الوردية (غالبا حمامية مع توسع الشعريات) الذين تم تقييمهم باختبار التنفس باللاكتوز أظهروا دليلا على إصابة بكتيرية في الأمعاء الدقيقة ، والعلاج بال Rifaxin (مضاد حيوي غير ممتص ذو تأثير موضعي في الأمعاء) يسبب تحسن كبير في الأعراض في غالبية هؤلاء المرضى (٤٣).

✓ اضطراب وظيفة الحاجز الجلدي *skin barrier dysfunction*:

-العديد من تظاهرات الوردية تقترح وجود اضطراب في وظيفة الحاجز الجلدي ، حيث يذكر المرضى جود جفاف في الجلد ، وتؤكد الدراسات على انخفاض عتبة تخريش الجلد (٤٤)

- يحدث زيادة في فقدان الماء عبر البشرة وهو مايعتبر مؤشر لاضطراب وظيفة الحاجز الجلدي ، بالتالي فإن الطبقة القرنية الغير سوية تسمح بدخول المخرشات الحسية (٤٥).

كذلك لوحظ أن الحموض الدسمة على سطح الجلد لدى مرضى الوردية من النمط الحطاطي البثري تكون غير طبيعية (٤٦) وتكون مستويات إماعة البشرة منخفضة ، وقد لوحظ تحسنها بعد العلاج بالمينوسكولين و شفاء الآفات الإلتهابية (٤٧)

التظاهرات السريرية Clinical features:

تصيب الوردية بشكل أساسي جلد الجبهة ، الخدين ، الأنف والذقن بتوزع متناظر (٤٨) قد تظهر الآفات في مواقع معرضة للشمس خارج الوجه مثل

منطقة خلف الأذن ، القص ، الرقبة أو المنطقة الجرداء من الفروة المصابة بالخاصة الأندروجينية (٤٩).

من وجهة نظر سريرية من الأفضل تصنيف الوردية إلى أربع تحت أنماط (٥)، هناك تداخل بينها ومن الممكن أن يكون لدى نفس المريض أكثر من نمط سريري واحد (٥٠)

أولا : الوردية الحمامية مع توسع الشعريات :

Erythematotelangiectatic rosacea (subtype 1; ETTR):

يتصف هذا النمط بالميل لحدوث التوهج على أرضية من الحمamy الوجهية المستمرة مترافق أحيانا مع توسع الشعريات ، يصيب بشكل أساسي أصحاب الجلد الفاتح من النمط I و II، و أحيانا يصعب تمييزها عن توسع الشعريات الناتج عن الأذية السفعية لأصحاب الجلد الفاتح (٥١).

هذا النمط هو أشيع نمط للوردية ، أشيع من الحطاطية البثرية بأربع أضعاف (٥٢)

-تصنف حسب شدتها إلى ثلاثة درجات : (٥٣)

درجة ١: توهج خفيف يحدث أحيانا ، حمamy خفيفة ، توسع شعريات قليل

درجة ٢: توهج متكرر مزعج ، حمamy متوسطة الشدة ، توسع شعريات متعدد

درجة ٣: توهج متكرر شديد ، حمamy شديدة بارزة ، توسع شعريات شديد ، ممكن وجود وذمة

شكل رقم (١): وردية حمامية مع توسع الشعريات درجة (١)، حمامى خفيفة على الخدين دون توسع شعريات



شكل رقم (٢): وردية حمامية مع توسع الشعريات درجة (٢): حمامى متوسطة مع بعض توسع الشعريات



شكل رقم (٣): وردية حمامية مع توسع الشعريات درجة (٣): حمامى شديدة مع توسع شعريات بارز

ثانيا : الوردية الحطاطية البثرية :

Papulopustular rosacea (subtype 2; PPR):

يتصف هذا النمط بوجود اندفاع حطاطي في مركز الوجه ، هذه الحطاطات متعددة ، صغيرة > ٣ ملم ، لها شكل القبة و حمامية ، قد تظهر حطاطات وحيدة أو على شكل مجموعات ، قلة منها لديها مركز بثري (٢)

قد تحاط بهالة حمامية وقد يلاحظ توسع شعريات خفيف داخل هذه الهالة . الحطاطات أو البثرات تستمر حوالي أسبوعين ثم تستبدل ببقع حمامية والتي تتراجع تدريجيا خلال عشرة أيام دون تندب (٢).

في الحالات الشديدة قد يحدث تجلب وسوف وهو ما يسمى "التهاب الجلد بالوردية "

قد يشكو المرضى من انزعاج خفيف أو حكة وقد تكون الآفات ممضة بشكل بسيط اضافة إلى التوتر الإجتماعي الناتج عن شكل الآفات (٥٤) تصنف حسب الشدة إلى ٣ درجات : (٥٣)

درجة ١ : عدد قليل من الحطاطات و /أو البثرات ، حمامى خفيفة .

درجة ٢ : حطاطات / أو بثرات متعددة ، حمامى متوسطة .

درجة ٣ : اندفاع حطاطي و / أو بثري شديد ، حمامى شديدة بارزة ، قد تتواجد لويحات التهابية أو وذمة .

شكل رقم (٤): وردية حطاطية بثرية درجة (١): عدد قليل من الحطاطات والبثرات مع حمامى خفيفة





شكل رقم (٥): وريدية حطاطية بثرية درجة (٢) آفات التهابية متعددة مع حمامى متوسطة



شكل رقم (٦): وريدية حطاطية بثرية درجة (٣) آفات التهابية متعددة جدا مجتمعة في لويحة التهابية



شكل رقم (٧): وريدية حطاطية بثرية درجة (٣): وجود الجلطات يشير إلى المرض الشديد عادة

ثالثا : الوريدية الفيمية: Phymatous rosacea (subtype 3):

في هذا النمط يترافق فرط تصنع الغدد الزهمية مع التليف .

تعتبر فيمة الأنف هي أشيع أنماط الفيمة ، وتحدث بشكل أساسي لدى الرجال ، قد يعاني هؤلاء المرضى من وريدية حطاطية بثرية خفيفة إلى

متوسطة ، لكن قد تتطور الفيمة مباشرة دون أن تسبق بأي تغييرات جلدية لذلك لايجوز اعتبارها المرحلة الأخيرة من الوردية (٥٥).

العلامة السريرية الباكرة للفيمة هي توسع المسامات (فوهات الأجرة) على الجزء القاصي من الأنف ، وقد اقترح أن الشعريات الدموية المتوسعة على هذا الجزء من الأنف قد تؤهب لفرط التصنع (٢)

في المراحل الشديدة من الفيمة : تظهر عقيدات لحمية طرية على الأنف مؤدية إلى تشوه حقيقي لشكل الأنف ، كما يلاحظ المرضى كبر حجم الأنف و الملمس الزيتي له ، مع امكانية خروج مادة زيتية كريهة الرائحة عند عصر الأنف. (٥٦)

ممكن أن تتطور الفيمة في مناطق أخرى من الوجه مثل فيمة الأذن (٥٧)، فيمة الجبهة فيمة الذقن لكنها نادرة .

تصنف حسب شدتها إلى ثلاثة درجات (٥٣)

درجة ١: انتفاخ ، توسع فوهات الأجرة بشكل بسيط ، فرط تصنع النسيج الضام أو الغدد الزهمية ليس واضحا ، لا تغيير بانتظام حواف الأنف .

درجة ٢: تورم متوسط الحجم ، توسع متوسط الشدة لفوهات الأجرة ، فرط تصنع خفيف في النسيج الضام و / أو الغدد الزهمية ، تغيير بانتظام حواف الأنف لكن دون تشكل عقيدات .

درجة ٣ : تورم ملحوظ : توسع شديد لفوهات الأجرة ، انعدام انتظام حواف الأنف بسبب فرط تصنع الغدد الزهمية و / أو النسيج الضام ، مع تشكل عقيدات .



شكل رقم (٨): بداية الفيمة الأنفية : توسع شعريات بارز يعتقد أنه المؤهب لفرط التصنع التالي ، اضافة لوجد المسامات المتسعة



شكل رقم (٩): فيمة أنف : فرط تصنع الغدد الزهمية والنسيج الضام مع تشكل العقيدات اللحمية ووجود فوهات الأجرة المتسعة ، نلاحظ ترافقها مع وردية حطاطية بثرية في هذه الحالة



شكل رقم (١٠): فيمة أنف شديدة أدت إلى اضطراب انتظام حواف الأنف

رابعاً: الوردية العينية: (*Ocular rosacea* subtype 4):

على عكس باقي أنماط الوردية حيث تتفوق فيها النساء على الرجال ،
الوردية العينية تحدث بالتساوي لدى الجنسين (٢٩)

قد يأتي هذا النمط من الوردية بالترافق مع الإصابة الجلدية وقد يأتي معزولا، ويعتبر تشخيصه صعبا دون إصابة جلدية مرافقة (٥٨).

مرضى الوردية الحمامية مع توسع الشعريات والوردية الحطاطية البثرية لديهم قابلية لتطوير التهاب عيني بنسبة تصل حتى ٥٠% من المصابين (٥٩).

الأعراض في الوردية العينية غير نوعية وتتضمن الجفاف ، احساس بجسم غريب ، عدم القدرة على ارتداء العدسات اللاصقة ، الدماغ ، تجلب حافة الجفن والحكة (٦٠).

العلامات المشاهدة تتضمن : توسف حافة الجفن (conical dandruff) ، التهاب الجفن ، احتقان الملتحمة ، والمظهر الناتج هو مظهر العين الحمراء (Red eye) (٢)

تتشكل كيسات على حساب غدد ميبوميان وتسمى (chalazia) وتكون قاسية لكن غير مؤلمة على عكس ال (hordeola) التي تكون مؤلمة وممضة (٢)

ينتج التهاب الملتحمة والتهاب القرنية بشكل أساسي عن نقص إفراز الدمع ونقص إفراز الزهم من غدد ميبوميان (٦١) كما أظهرت بعض الدراسات وجود زيادة في أوزمولية فيلم الدمع وبالتالي سوء وظيفته (٦٢)

من النادر تطور المرض العيني الشديد في الوردية مثل : التهاب القرنية ، توعي القرنية ، التهاب العنبية ، التهاب الصلبة والتهاب القرنية (٦٣).

تصنف حسب شدتها إلى ثلاثة درجات : (٥٣)

درجة ١ : حكة خفيفة ، جفاف أو احساس رمل داخل العين ، توسف ناعم على حافة الجفن ، توسع شعريات على حافة الجفن ، احتقان خفيف بالملتحمة .

درجة ٢ : احساس حرق أو لسع ، تجلب ، حمامى و / أو وذمة في حافة الجفن ، التهاب ملتحمة مثبت ، chalazion or hedrola

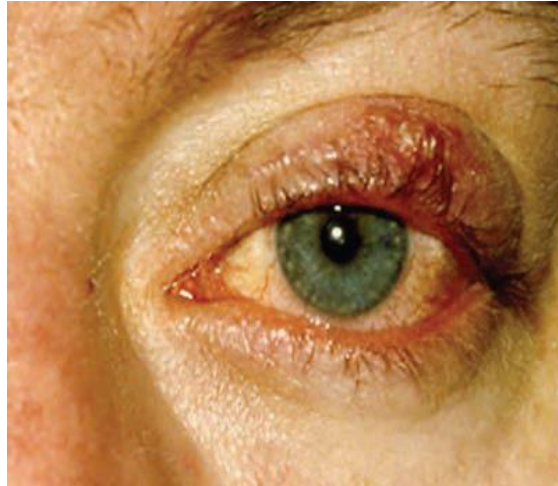
درجة ٣: ألم ،حساسية ضيائية ، تشوش رؤية ،خسارة الرموش ، التهاب ملتحمة شديد ،اضطرابات القرنية مع احتمال فقد الرؤية ،التهاب مافوق الصلبة ، التهاب الصلبة ،التهاب قزحية .



شكل رقم (١١): وردية عينية : التهاب الجفن السفلي ، احتقان ملتحمة ، وسوف صغيرة في قاعدة بعض الرموش السفلية



شكل رقم (١٢): وردية عينية شديدة احتقان شديد في الملتحمة لكلا الطرفين معطيا مظهر "العيون الحمراء" ، مع شتر خارجي



شكل رقم (١٣): وردية عينية شديدة مع CHALAZION على الجفن العلوي

الأعراض السريرية Clinical symptoms:

شعور الحرقه و الوخز في جلد الوجه من الأعراض البارزة، ويلاحظ بشكل أساسي لدى مرضى الوردية الحمامية مع توسع الشعريات حيث يكون لديهم أوضح من مرضى الوردية الحطاطية البثرية (١٧).

كذلك يعاني المرض من جفاف الجلد والتوسع، كما يتصف الجلد المصاب بالوردية بالحساسية و سرعة التهيج بالمقارنة مع الجلد الطبيعي (٦٤).

نوبات التوهج Flushing: وهي نوبات من الحمى العابرة ، تلاحظ بشكل أساسي لدى مرضى الوردية الحمامية مع توسع الشعريات بينما تكون لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية أقل شدة (٦٥).

أهم المحرضات المعروفة التي تثير التوهج وتسيء للوردية هي :

الحرارة ، البرودة، التعرض للشمس ، الرياح ،المشروبات الساخنة ،
التوابل ،الجهد ،التوتر العاطفي ،المخثرات الموضعية ، الهبات الساخنة
بعد سن الإياس (٥٣) ، أدوية مثل (الستيروئيدات الموضعية ،النياسين ،
حاصرات بيتا، حاصرات مستقبلات الكالسيوم ، سيلدينافيل ، نيتترات)
(٦٦) بعض الأطعمة و المشروبات مثل الكحول والشوكولا والحمضيات
و البندورة (٦٧) ، كذلك أنواع مستحضرات التجميل المقاومة للماء (٦٨)

التشريح المرضي Pathology:

المظاهر النسيجية تختلف باختلاف الأنماط الفرعية ، لكن الدليل النسيجي على الضرر السفعي المزمن موجود في معظم الخزعات (٦٩)

يشاهد لدى مرضى الوردية الحمامية مع توسع الشعريات ؛توسع الشعريات الدموية والأوردة في الجزء العلوي من الأدمة ، ارتشاح خفيف بخلايا لمفاوية وبلازمية خلايا وحول الأوعية ، قد يشاهد سوس الدويدية داخل الجريبات (٧٠)

الإرتشاح الإلتهابي أكثر وضوحا في الوردية الحطاطية البثرية ، حيث نشاهد ارتشاح حول الأوعية الدموية والأجربة الشعرية بالخلايا اللمفاوية و

العدلات والبلازميات والحمضات ، تتظاهر البثرات بتجمع التهابي متغاير الأشكال في أعلى جريب الشعرة. كذلك تزداد كثافة الخلايا البدينة (٧١) تمزق الجريبات الشعرية والتغيرات الحبيومية قد توجد في الحالات السيئة ، تشاهد أحيانا بقايا سوس الدويدية في هذه الحبيومات (٧٢) أما الوردية الفيمية نسيجيا فنجد فيها :فرط تصنع الغدد الزهمية ، تليف الأدمة ، رشاحة بالعدلات و اللمفاويات حول الأوعية .

قد تشاهد درجة من الإلتهاب الحبيومي في خزعات المرضى بكافة الأشكال الجلدية للوردية، كذلك قد تشاهد خلايا عرطلة نموذج جسم أجنبي (٧٣)

الأمراض المرافقة Co-morbidities:

"هناك أدلة متزايدة تقترح أن الوردية – إلى جانب كونها مرض محدد في الجلد – يمكن أن يكون لها منشأ جهازى أو أن تكون علامة لزيادة خطورة الإصابة بمرض جهازى " ؛ هذه الجملة وردت في مجلة الأكاديمية الأمريكية للأمراض الجلدية . (٧٤).

الأمراض المرافقة تشمل : أمراض قلبية ، نفسية ، هضمية ، مناعية ذاتية و عصبية .

المشاكل النفسية :

يعتبر الإكتئاب من أهم مرافقات الوردية ، يليه مباشرة القلق . حيث وجدت العديد من الدراسات أن معدلات الإصابة لدى مرضى الوردية بهذين الإضطرابين كانت أعلى من المعدل الطبيعى ، و كان الخطر أعلى لدى المرضى الشباب ذوي الحالة الإجتماعية والإقتصادية المتدنية (٧٥)

وجدت إحدى الدراسات أن خطر الإصابة بالوردية لدى المصابين بالإكتئاب منخفض ، لكن التوتر النفسى قد يثير سورات الوردية(٧٦).

في مسح أجرته الجمعية الوطنية للوردية على ٤٠٠ مريض وردية تبين أن :

٧٥% لديهم تقييم منخفض لذاتهم ، ٧٠% يشعرون بالإحراج ، ٦٩% يشعرون بالإحباط . أما المرضى الذين يعانون من وردية شديدة فقد ذكر ٨٨% منهم أن الوردية تؤثر سلبا على علاقاتهم اليومية ، و ٥١% قد فاتتهم فرص عمل بسبب المرض . (٧٥)

المشاكل القلبية الوعائية :

مرضى الوردية لديهم زيادة في خطورة الإصابة بارتفاع الضغط الشرياني وارتفاع شحوم الدم ، والتي تزيد مع زيادة شدة الوردية ، كذلك لديهم زيادة في معدلات الإصابة بأمراض الشرايين المحيطية ، قصور القلب ، الداء السكري و أمراض الشرايين الإكليلية ، البيانات الحديثة تشير أن حدوث المشاكل القلبية عند مرضى الوردية ازداد عند المعالجين بالنتراسكلين . (٧٧)

وهناك توصيات بإجراء مسح لمرضى الوردية بعمر ٤٥ سنة فمافوق للنواحي الآتية : القصة العائلية ، مشعر كتلة الجسم ، ضغط الدم ، مستوى الشحوم الصيامي ، سكر الدم الصيامي أو الخضاب الغلوكوزي على الأقل مرة واحدة ، وتشمل التوصيات أيضا اعطاء الأسبرين ٨١ ملغ لمن لديهم عاملين خطر على الأقل . (٧٨)

المشاكل العصبية :

وجدت الأبحاث زيادة في خطورة الإصابة بداء باركنسون ، العتاهة وخاصة الزهايمر و كذلك الشقيقة لدى مرضى الوردية حيث ذكرت دراستان في الدنمارك أن خطورة داء باركنسون لدى مرضى الوردية أعلى بنسبة ٧١% (٧٩)، أما خطورة الزهايمر فهي أعلى بنسبة ٣٦% (٨٠) .

أما الشقيقة فهي تنتج عن اضطرابات وعائية تماما مثل الوردية وكلا الحالتين يمكن أن تتعرضا بالشدة أو الكحول . (٨١)، وكان الترافق أعلى لدى النساء (٨٢) .

الأورام :

هناك ترافق ضعيف مع سرطانات الدرق عند النساء ، أما الترافق القوي فهو مع سرطانة الجلد قاعدية الخلايا (٨٣).

المشاكل الهضمية :

أدواء الأمعاء الإلتهابية هي أهم مرافقات الوردية الهضمية ،حيث ذكرت إحدى الدراسات أن مرضى أداء الأمعاء الإلتهابية (خاصة التهاب الكولون القرصي) لديهم خطورة لتطوير وردية ويزيد الخطر أثناء نوبات الالتهاب المعوي (٨٤)

التشخيص التفريقي Differential diagnosis :

يجب تمييز الوردية الحمامية مع توسع الشعريات عن مايلي :

١. الأذية السفعية المزمنة :تتظاهر كذلك بحمامى وتوسع شعريات لكنها تفضل الأجزاء الحشية من الوجه أكثر من مركز الوجه على عكس الوردية .

٢. التهاب الجلد المتي : حمامى بلون أحمر برتقالي ، وسوف دهنية صفراء لاتلاحظ في الوردية ، يفضل عادة الحواجب ، الطية الأنفية الشفوية ،صماخ السمع الظاهر ، الثنية خلف الأذن و الفروة.غالبا يترافق المرضان معا .

٣. التقران الشعري الأحمر : عادة يبدأ عند المراهقين ، يتصف بوجود أرضية حمامية تفضل الأجزاء الوحشية من الخدود وتظهر عليها حطاطات جريبية ناعمة .

٤. الذئبة الحمامية الجلدية الحادة : تغيب الحطاطات والبثرات الإلتهابية وكذلك التغيرات العينية ، حوالي ٧٥-٨٠% من المرضى لديهم أعراض جهازية كما أن الحمامى تكون على شكل لويحة وذمية حمامية محددة بشكل جيد وتعف عن الطية الأنفية الشفوية .

٥. التوهج (بدئي أو ثانوي) : يكون على شكل حمامى متقطعة مع ارتفاع الحرارة ، كما أن توهج الوردية يكون محصورا في الوجه

وبالتالي عندما يشمل التوهج مناطق أخرى غير الوجه أو عند وجود أعراض مرافقة مثل تسرع القلب أو التعرق ؛يجب البحث عن الأسباب الأخرى الشائعة للتوهج مثل : الهبات الساخنة بعد سن الإياس ، اضطرابات القلق ، كما أنه قد يكون ظاهرة مرافقة لبعض الأورام مثل متلازمة الكارسينويد ، ورم قوائم خفي أو داء البدينات(٢).

يجب تمييز الوردية الحطاطية البشرية عن مايلي:

١. العد الشائع : عادة يبدأ بأعمار أصغر ، يتميز بتشكيل الزؤوان المفتوح أو المغلق ، كما أن التوزع يشمل الجذع العلوي .
٢. التهاب الأجرة بالدويديّة :عادة المريض مثبط مناعيا (HIV أو لوكيميا)، يشمل الوجه وخاصة الأنف ، وكذلك أعلى الصدر ، يستجيب على البيرمثرين الموضعي مع أو بدون IVERMECTIN جهاززي .
٣. الإصابة بالمبيضات : يمكن أن تقلد الوردية لاسيما في حال تطبيق الستيروئيدات الموضعية ، يمكن استخدام اختبار KOH الذي يظهر الخيوط أو الخمائر .
٤. الطفح الحطاطي البشري الناتج عن تطبيق مثبطات عامل النمو البشري EGFR :يشاهد لدى ٩٠% من المستخدمين له ، يتميز بالبداية المفاجئة ،ويمكن أن يشمل الفروة ، العنق و الجذع (٢).

أما الفيمة فيجب تمييزها عن مايلي :

١. الذأب الشرثي :يكون على شكل لوحة مرتشحة بلون بنفسجي على الجزء القاصي من الأنف .
٢. الذأب القريصي : يتصف بالحمامى ، الوسوف ، السدادات الجريبية والميل للتندب .
٣. أورام مثل : السرطانة قاعدية الخلايا ، ليمفوما ، ساركوما وعائية و النقائل الجلدية (٢).

أخيرا : الوردية العينية تميز عن :

١. التهاب الجلد المثي في الأجفان : يتجاوز الحافة الجفنية ، لكن قد يكون محدود بالخطوط الجفنية .

٢. الوردية العينية المحرصة دوائيا : هنا توجد قصة استخدام قطرة لعلاج اضطرابات عينية مثل الزرق (٢) .

سير المرض والإنذار Disease course and prognosis :

الوردية مرض مزمن ، يتميز مسيرها بالنكس والهجوم الجزئي (٥٦)، الأنماط المختلفة للوردية تتبع مسيرا مختلفا :

-الوردية الحمامية مع توسع الشعريات :

في حال عدم علاج هذه الحالة ستتطور حمامى دائمة في الوجه مع الوقت ، مع توسع شعريات واضح على الخدود و تزيد حساسية الجلد (احساس الحرقعة واللسع) كذلك عدم تحمل تغيرات درجة الحرارة و الظروف المناخية ، أيضا التوهج الوجهي يصبح بالتدريج مزعج أكثر ، وبعض المرضى يتمكنون من تحديد محرضات التوهج لديهم (٥٦).

-الوردية الحطاطية البثرية :

تتميز بنوبات من ظهور آفات التهابية (حطاطات و بعض البثرات) عادة تكون على شكل مجموعات في مركز الوجه ، الحمامى المحيطة بالآفات والتي تستمر بعد زوال الآفات الإلتهابية تساهم في زيادة الحمامى الوجهية الوردية الحطاطية البثرية أقل مشاهدة عند كبار السن مما يقترح أنها تحدث نفسها في هذه الأعمار (٥٦) .

-الفيمة :

تميل فيمة الأنف للتطور لتصل لمرحلة التضخم ثم إلى تشوه شكل الأنف مالم تعالج ، لكن ليس كل المرضى يطورون نفس درجة التشوه (٥٦) .

الوردية العينية :

جفاف العين مظهر ثابت ، أما الآفات الالتهابية فهي تحدث بشكل متقطع بدون علاج فإن جفاف العين يؤهب لإنتان ثانوي وخاصة بالعنقوديات ، الإختلاطات الأشد مثل تليف ملتحمة ، التهاب القرنية الثاقب وتوعي القرنية أيضا ذكرت عند مرضى الوردية لكنها نادرة (٥٦).

الإختلاطات Complications :

الوذمة اللمفاوية :

اختلاط نادر للوردية قد يصيب أي جزء من الوجه ،تؤدي أحيانا إلى خشونة بالملامح الوجهية معطية مظهر سحنة الأسد(٨٥)

يدعى الشكل الخاص من الوذمة اللمفية التي تصيب النصف العلوي من الوجه كاختلاط للوردية المزمنة بداء موربيهان Morbihan's disease أو الوذمة الحمامية الوجهية المزمنة ، حيث يتظاهر جلد الجبهة ومنطقة المقطب و الأجان بحمامى وذمية ، ويحدث توسع شعريات مرافقة للحمامى في منطقة الخدين و الأنف ، و يظهر الفحص النسيجي وذمة ورشاحة لمفاوية ناسجة حول الأوعية و الملحقات (٨٦).

إصابة الغدد اللعابية :

يقترح النقص المثبت في إفراز الدمع المترافق مع الوردية إصابة الغدد الدمعية ، لكن إصابة الغدد اللعابية تبدو نادرة (٨٧).

العلاج Treatment:

يضم علاج الوردية توصيات عامة للعناية بالجلد و التي تشكل مكون أساسي في جميع الأنظمة العلاجية (٨٨ و ٨٩) تشمل هذه التوصيات مايلى (٨٩)(٩٠)(٥٣):

✓ العناية بجلد الوجه :

١ - غسيل الوجه بالماء الدافىء الصافى و غسولات خالية من الصابون

ذات pH معتدل .

٢- تطبيق الغسولات بلطف .

٣- استخدام واقي شمسي واسع الطيف (يشمل uva, uvb) وعامل حمايته أكبر أو يساوي ٣٠ .

٤- يفضل استخدام الواقيات الشمسية اللاعضوية (الفيزيائية) التي تحوي اكسيد الزنك وأكسيد التيتانيوم والتي تكون ذات تحمل جيد من قبل المرضى .

٥- استخدام المزوقات وواقيات الشمس التي تحوي السيليكون .

٦- استخدام بودرة الوجه المنحلة بالماء والتي تحوي صباغ أخضر والذي يساعد في إخفاء الحمامل .

٧- استخدام المرطبات الحاوية على مغذيات للجلد مثل الغليسرين وكذلك على مواد كتيمة مثل الفازلين مما يساعد في ترميم الحاجز الجلدي .

٨- تجنب الأدوية القابضة ،الحبر و المقشرات القوية .

٩- تجنب مستحضرات التجميل الحاوية على المواد التالية: الكحول ،المنتول ،الكافور ، مستخلص نبات الساحرة هازل (الهماميليس)، العبير ،النعنع و الكينا .

١٠- تجنب مواد التجميل المقاومة للماء وكريمات الأساس الثقيلة و التي يصعب ازالتها دون استخدام مواد تنظيف مخرشة للبشرة .

١١- تجنب اجراءات تجميلية مثل التقشير بالجليكوليك أسيد أو سفرة الجلد .

✓ العناية اليومية بالعين للمصابين بالوردية العينية :

١- تنظيف حافة الجفن يوميا بعدة نقاط من شامبو الأطفال ممددة في ماء فاتر يتم تطبيقها بحامل قطني ، مع التدليك اللطيف لإزالة المفرزات والجلبات .

٢- استخدام الدمع الصناعي .

✓ تثقيف المريض :

١- التأكيد على طبيعة المرض السليمة و على ندرة تطور فيمة الأنف وخاصة عند النساء .

٢- التأكيد على فكرة طبيعة المرض المزمن و إمكانية حدوث سوررات حتى وإن تم علاجه بالشكل الصحيح .

- ٣- التأكيد على ضرورة تجنب المحرضات .
- ٤- التأكيد على ضرورة الالتزام بأنظمة العلاج الموضعي .
- ٥- التأكيد على أهمية تجنب التعرض للشمس .

-إن تصنيف الوردية في أربع تحت أنماط وتقسيم كل تحت نمط إلى ٣ درجات (خفيف -متوسط وشديد) يساعد في تحديد التداخلات العلاجية المناسبة وكذلك في مراقبة الإستجابة السريرية (٩١)

-في الزيارة الأولى للمريض يجب أن يتم إعلامه حول الطبيعة المزمنة الناكسة للمرض و ضرورة وجود علاج صيانة حتى في أوقات الهجوع (٩٠).

أولاً: الوردية الحمامية مع توسع الشعريات:

الخط الأول :إلى جانب التوصيات العامة يمكن استخدام العوامل الموضعية التالية :

-حاصرات ألفا الموضعية مثل : البريمونيدين Brimonidine
(حاصر انتقائي $\alpha 2$) (٩٢) والأوكسي ميتازولين Oxymetazoline
(حاصر $\alpha 1A$ وجزئياً $\alpha 2$)(٩٣) : قبل البدء باستخدام هذه المركبات لم يكن هناك أدوية موضعية لعلاج الحمى الناتجة عن الوردية ،حيث تخفف الحمى و الوذمة عبر تحريضها لتقبض وعائي مباشر من خلال التأثير على العضلات الملساء في جدر كل من الشرايين والأوردة (٩٤) ، و تستخدم مرة يومياً(٩٢).

أظهرت إحدى الدراسات أن البريمونيدين كان فعالاً و آمناً وسريع التأثير والتأثير الجانبي الأشيع كان سوء حالة الحمى أو التوهج Rebound erythema وقد ذكر لدى ٩.١% من المشاركين بالدراسة (٩٥) ، يمكن التقليل من هذا التأثير من خلال تجربة الدواء على منطقة اختبار قبل استخدامه (٩٦).

-الميترونيدازول Metronidazole : يعمل كدواء مضاد للإلتهاب عبر تغيير جذب العدلات و تعطيل أنماط الأوكسجين التفاعلي ، أثبتت العديد من

الدراسات على حالات وردية متوسطة وشديدة أنه ينقص الحمamy ،
الحطاطات و البثرات ، عادة تحمله جيد مع أعراض جانبية قليلة مثل
التخريش (٩٧).

الآزيليك أسيد Azeleic acid: يعمل كمضاد للإلتهاب ، مضاد للتقرن
ومضاد بكتيري. يستخدم على شكل هلام ١٥% أو لوشن ٢٠% يطبق مرة
أو مرتين يوميا ، يمكن أن يسبب تخريش لكن بشكل عام تحمله جيد ويمكن
أن يستخدم لفترة طويلة (٩٨)

الخط الثاني : العلاج بالليزر: لتوسع الشعريات وتخفيف الحمamy ،

حيث يمكن استخدام ليزر الصباغ النبضي (BDL) أو الضوء النبضي
المكثف (IPL)، يمكن لليزر أن يحسن توسع الشعريات ويخفف الحمamy
بشكل ملحوظ ، لكنه لا يقلل من تواتر نوبات التوهج (٩٩)، كما أنه يمكن أن
يساعد في استقرار الإستجابة الوعائية في جلد الوجه. التحسن قد يستمر
لسنوات لكن النكس وارد .

المعالجة بالليزر لا يبدو أنها تعرض ظهور حطاطات أو بثرات (٥٦) .
علاج التوهج :

من الأفضل الوقاية من التوهج عبر تجنب المحرضات المختلفة ،
لعلاج نوبات التوهج المتكررة يمكن استخدام حاصرات بيتا مثل
البروبرانولول النادولول و الكارفيدولول ، عادة تستخدم بجرعات
منخفضة لتجنب التأثيرات الجانبية مثل انخفاض الضغط،النعاس،التعب
وتشنج القصبات ، ويجب مراقبة المريض بشكل جيد . (٦٦)

الخط الثالث : حقن الذيفان الوشيقى Botulinum toxin :أشارت العديد من
التقارير الحديثة إلى دور الذيفان الوشيقى في تحسين الحمamy و التوهج ،
يعمل الذيفان كمعدل عصبي في مستوى الوصل العضلي العصبي . إزالة
التعصيب الكيميائي عبر حقن الذيفان يتداخل مع سبيل الإشارات الطبيعية
للأستيل كولين ، وبالتالي يمكن أن يحسن الأعراض لمرضى الوردية

الشديدة ، يحقن الليفان ضمن الأدمة ، ويبدو أنه فعال وآمن للحالات المستعصية ويمكن استخدامه في حال فشل التداخلات العلاجية الأخرى ، يمكن أن يسبب الصداع كتأثير جانبي (١٠٠)

أما قطع الودي الإنتخابي فيترك فقط للحالات المستعصية بسبب تأثيراته الجانبية الشديدة (٥٦)

ثانيا: الوردية الحطاطية البثرية :

الخط الأول : العوامل الموضعية مثل :الميترونيدازول (هلام ٠.٧٥% أو كريم ١%) مرة أو مرتين يوميا .

الآزيليك أسيد(هلام ١٥% يطبق مرتين يوميا)

الإيفرمكتين Ivermectin (كريم ١% مرة يوميا) : له تأثير مضاد للإلتهاب حيث يثبط استجابة المناعة الخلوية و الخلطية ، ومضاد للدويدية أيضا والتي تعتبر من مسببات ظهور البثرات ،يمكن استخدامه لفترة طويلة تصل لأربعة أشهر وتكرار الإستخدام عند الحاجة .(٩٧)

الدابسون الموضعي Topical Dapson (هلام ٧.٥% مرة يوميا) : هو صاد حيوي من زمرة السلفونات وله تأثير مضاد للإلتهاب،يمكن استخدامه لمدة ١٢ أسبوع ، ويجب تجنبه عند المصابين بعوز خميرة -Glucose-6-phosphate dehydrogenase (١٠١).

صوديوم سلفاسيتاميد Sodium sulfacetamide (١٠%) مع الكبريت sulphur (٥%) كريم أو لوشن مرة أو مرتين يوميا : فعال في علاج الوردية وخاصة في حال ترافقت مع التهاب الجلد المثي ، يخفف الحمامي والآفات الإلتهابية ، أهم التأثيرات الجانبية : الجفاف والتخريش الذي يتناقص مع تكرار الإستخدام .(١٠٢)

الريتينوئيد الموضعي (تريتينوئين Tretinoin) (كريم ٠.٠٢٥% أو كريم ٠.٠٥% أو ٠.٠١% جل):

يعمل الريتينويد الموضعي على اصلاح التخریب الضوئي في الجلد من خلال تحريض تركيب النسيج الضام و تخفيض مستوى TLR-2 (٢٢) ذكر في العديد من الدراسات أنه فعال في تخفيف الحماى و الحطاطات و البثرات (١٠٣)

الإريثرومايسين Erythromycin (محلول ٢% مرتين يوميا).

الكلندامايسين Clindamycin (لوشن ١%) يوميا .

بنزويل بيروكسيد ٥% مع الكلندامايسين ١% plus Benzoyl peroxide 5% clindamycin 1% .

عند بدء العلاج يتم استخدام هذه المستحضرات قبل تطبيق المرطب مرتين يوميا لمدة ٦ إلى ٨ أسابيع ، وعند زوال الآفات الإلتهابية نكتفي بالتطبيق مرة واحدة يوميا لمدة ٣ أو ٤ أشهر ، بعدها وفي حال التحسن يمكن إيقاف العلاج والمواظبة على الترطيب اليومي .

حاصرات ألفا الموضعية يمكن أن تخفف الحماى حول الآفات لكن لا تؤثر على الآفات الإلتهابية. (٥٦)

الخط الثاني : الصادات الجهازية مثل التتراسكلين Tetracycline (٢٥٠-٥٠٠ ملغ مرة أو مرتين يوميا لمدة ٤-٨ أسابيع)

الدوكسيسيكليين Doxycycline (٥٠-١٠٠ ملغ مرة أو مرتين يوميا لمدة ٤-٨ أسابيع)

يعمل الدوكسيسيكليين على تثبيط الإلتهاب من خلال انقاص أنزيمات Metalloproteinase في المطرق ، تثبيط السيتوكينات الإلتهابية ، تخفيض مستويات أنماط الأكسجين التفاعلي و تثبيط التوسع الوعائي المتواسط بالنتريك أوكسيد (١٠٤) يوصف بجرعة ٤٠ ملغ يوميا وهي أقل من جرعة كصاد حيوي لكن وجد أن لها نفس الفعالية لكن مع تأثيرات جانبية أقل و أقل مقاومة جرثومية (١٠٥) .

المينوسكلين Minocycline (٥٠-١٠٠ ملغ مرتين يوميا) :له فعالية أعلى من الدوكسي سيكلين لكن زيادة خطورة فرط التصبغ ، اضطرابات وظيفة الكبد والمتلازمة الشبيهة بالذئبة حدثت من استخدامه لفترة طويلة . (١٠٦).

اريثرومايسين Erythromycin (٢٥٠-٥٠٠ ملغ مرة أو مرتين يوميا لمدة ٤-٨ أسابيع) مفضل لدى الحوامل .

ازيثرومايسين Azithromycin (٢٥٠-٥٠٠ ملغ ٣ مرات أسبوعيا لمدة ٤-٨ أسابيع) .

عادة تعطى الصادات الحيوية بجرعات كاملة مثل علاج العد الشائع لكن لمدة أقصر حيث توصف لمدة ٦ إلى ٨ أسابيع بدلا من عدة أشهر .

في حال تحسن المريض في أول ٦ أسابيع نستمر بالعلاج لمدة ٦ أشهر مع تخفيض الجرعة بشكل يحافظ على الإستجابة، أما إذا لم يستجب في أول ٦ أسابيع يجب الاستمرار لمدة ٦ أسابيع ثانية في حال استمرار الشك بالوردية ، اذا لم يتحسن المريض ممكن أن نجرب خيارات أخرى من الصادات أو تبديل العلاجات الموضعية ، وفي حال عدم التحسن نفكر بالخط الثالث مثل الإيزوتريتينوئين . (١٠٢)(١٠٧).

يمكن أن توصف الصادات كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع العلاجات الموضعية المذكورة .

الحمامى المرافقة للآفات الإلتهابية عادة تتحسن عند علاج الإلتهاب لكن يمكن أن تبقى بشكل خفيف لعدة أسابيع .

الخط الثالث : في الحالات المعقدة يمكن استخدام الميترونيدازول الجهازى (٢٠٠ ملغ مرة يوميا لمدة ٤-٨ أسابيع)

أو جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين Isotretinoin (٠.٣ ملغ /كغ يوميا): عادة يترك للمرضى المعندين على الصادات ، يعتقد أنه يعمل على تثبيط المناعة الموضعية في الجلد ، وكذلك يغير من تركيب الدسم في الجلد ، هذه الجرعة المنخفضة لديها تأثيرات جانبية قليلة لكن يجب مراقبة المريض بشكل جيد من خلال التحاليل المخبرية (١٠٨)

من المحتمل أن يحدث النكس عند إيقاف هذه الأدوية لذلك يجب البدء بالعلاج المتناوب عند تحقيق السيطرة على المرض.

في الحالات التي يكون فيها تكاثر الدويدية كبيرا يمكن استخدام المبيدات الحشرية الموضعية مثل الكروتاميتون crotamiton و البيرميثرين Permethrin (٥% يوميا أو أسبوعيا) لتخفيف هذا الإحتشار (١٠٩) الفيمة :

الخط الأول :

في البداية يجب علاج الآفات الإلتهابية المرافقة في حال وجودها بشكل مشابه للوردية الحطاطية البثرية .

عوامل التقشير الموضعية هي الخط الأول وتستخدم في حال وجود سدادات جريبية (نتيجة الركودة في الجريب) ووجود المفرزات الدهنية .

يتم علاج توسع الشعريات المرافق بالتخثير الكهربائي أو الليزر (٥٦) .

الخط الثاني :جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوين (٠.٣ ملغ / كغ) يستخدم يوميا لمدة ٢-٦ أشهر ، يمكن أن يخفف الفيمة عند بعض المرضى لكن ممكن أن لا يستمر هذا التحسن في حال إيقاف العلاج حيث يزيد التضخم لذلك يجب مراقبة المريض بشكل جيد (١١٠).

الخط الثالث :تقشير النسيج المتضخم بليزر CO2 أو ازالة النسيج الزائدة بالجراحة (١١١) مع اعادة هيكلة شكل الأنف هي العلاجات المختار للفيمة المتطورة ، النتائج عادة ممتازة وتستمر لفترة طويلة .

الوردية العينية :

الخط الأول :اجراءات العناية اليومية بالعين .

الخط الثاني :هلام ميترونيديازول

سيكلوسبورين Cyclosporine مرهم عيني (٠.٥%) : وجدت إحدى الدراسات أنه أكثر فعالية من الدوكسي سيكلين في تخفيف الأعراض العينية (١١٢)

عند الشك بوجود انتان ثانوي – والذي يكون بالعنقوديات عادة – يمكن استخدام مرهم فوسيدات أو اريثرومايسين مرتين يوميا على حافة الجفن . اقترح أن تطبيق زيت شجرة الشاي موضعيا يمكن أن يفيد في الوردية العينية بسبب التأثير المضاد للدويديّة الجريبية ، لكن هذا المقترح غير مدعوم بدليل قوي ، كما أن التهاب الجلد التماسي (التخريشي و الأرجي) هو تأثير محتمل لهذا المستحضر (٥٦).

Omega-3 : هي حموض دسمة متعددة غير مشبعة ، تشكل ركيزة لاصطناع البروستاغلاندينات المضادة للإلتهاب (١١٣) ، ذكر أنها مفيدة في علاج التهاب الأجفان المرافق للوردية عندما تؤخذ فمويا ، كذلك تحسن من أعراض جفاف العين (١١٤)

يفضل تجنب استخدام الستيروئيدات الموضعية .

الخط الثالث : صادات جهازية (تتراسكلين، دوكسي سيكلين، مينوسيكلين) كما ذكر في الوردية الحطاطية البثرية من حيث الجرعة والمدة .

اريثرومايسين مفضل عند الحوامل و الأطفال .

يجب التحويل إلى أخصائي عينية في حال الشكاية من رهاب الضوء أو ألم عيني وعند عدم تحقيق الشفاء. (١١٥)

الطفوح المتعلقة بالوردية :

Rosace-related dermatosis

أولا: التهاب الجلد حول الفوهات Periorificial facial dermatitis:

مرادفاته : التهاب الجلد حول الفم ، التهاب الجلد حول العين و التهاب الجلد حول الحجاج .

التعريف Definition:

هو مصطلح استخدم لوصف اندفاع حطاطي بثري على أرضية حمامية بتوزع حول الفوهات ، ويرتبط بقوة باستخدام الستيروئيدات الموضعية القوية .

الوبائيات Epidemiology:

وصف أول مرة في أواخر الخمسينات وأوائل الستينات من القرن الماضي و أصبح تشخيصا شائعا عام ١٩٧٠ (١١٦)

مع زيادة ادراك مخاطر استخدام الستيروئيدات الموضعية أصبح أقل شيوعا .

يصيب الإناث في ٩٠% من الحالات ،وقد يصيب الذكور (١١٧).

عادة يصيب الأعمار بين ٢٠-٤٥ سنة ، قد يصيب الأطفال لكن لافرق بين الجنسين (١١٨).

الإمراضية Pathophysiology:

هناك عاملان أساسيان :

تغيير التركيبة الميكروبية على سطح الجلد (١١٩).

واضطراب وظيفة الحاجز الجلدي : حيث ترتفع نسبة الإصابة عند مرضى التهاب الجلد التأتبي ، وكذلك في حال استخدام المنتجات المخرشة على الجلد (١٢٠).

الستيروئيدات الموضعية هي عامل مسبب هام ، وكلما زادت قوة الستيرويد المطبق كلما زادت احتمالية الإصابة حتى الهيدروكورتيزون

يمكن أن يسبب ظهور الطفح (١٢١) كذلك الستيروئيدات الإنشاقية المستخدمة في علاج الربو (١٢٢)

التشريح المرضي Pathology :

يشاهد التهاب جلد سفاجي خفيف مع التهاب حول الأجرية وتشكل بثرات .
عادة لا يوجد التهاب حبيبيومي ولا سوس الدويدية (١٢٣).

التظاهرات السريرية Clinical features:

عادة يظهر الطفح على شكل حطاطات وبثرات ناعمة على أرضية حمامية ، يتوزع حول الفم ، ويمكن حول العين وحول الأنف ، عادة تترك حدود صغيرة غير مصابة حول الفم (١٢٤)

الحكة والمضض وحس الحرقه هي الأعراض الرئيسية .

التهاب الجلد حول العين :يؤثر على الأُجفان و الجلد المحيط بالحجاج ، وينتج عادة عن استخدام المستحضرات العينية الحاوية على الستيروئيد (١٢٥).

التشخيص التفريقي Differential diagnosis:

الوردية : عادة لا يوجد توهج ولا توسع شعريات في التهاب الجلد حول الفم عكس الوردية ، كما أن توزعه مختلف .

الوردية الحبيبيومية :عادة الحطاطات هنا أكبر و أقسى ، و الحمamy أقل ، إضافة لوجود الحبيبومات بالتشريح المرضي .

التهاب جلد ماحول الفم الحبيبيومي عند الأطفال :لايعف عن الجلد حول الشفة ، لا يوجد بثرات و يصيب الذكور بشكل رئيسي .

التهاب الجلد المثي : يصيب الطية الأنفية الشفوية ولكن لا يحيط بالفم ، كما أنه يمتد للفروة والأذنين والحاجبين بشكل شائع .

التهاب الجلد التماسي الأرجي :لايعف عن الحدود الضيقة حول الفم كما في التهاب الجلد حول الفم .

العد الشائع : الحطاطات أكبر مع زؤانات وكيسات .

سير المرض و الإنذار :Disease course and prognosis:

معظم المرضى يحصل لديهم شفاء دائم بعد شوط قصير من الصادات واسعة الطيف(١٢٦)، وعادة لا يحدث نكس ما لم يتم التعرض للعوامل المثيرة مرة أخرى (١٢٧).

العلاج : Treatment :

الخطوة الأهم هي إيقاف استخدام الستيروئيدات الموضعية ، ويكون ذلك باستخدام مركب أقل قوة من المركب السابق وتقليل تواتر الإستخدام لتجنب حدوث ارتداد المرض في حال الإيقاف المفاجئ. كذلك يجب الابتعاد عن مستحضرات التجميل.

العلاج هو صادات جهازية (مثل التتراسكلين ، دوكسي سيكلين، مينوسيكلين ، اريثرومايسين) تؤخذ لمدة ٤ أسابيع (١٢٨)، بالمشاركة مع أحد العلاجات الموضعية : ميترونيدازول ١%، كليندامايسين ، أزيليك أسيد، سلفاسيتاميد ١٠% مع الكبريت ٥%(١٢٩) وعادة العلاج فعال .



شكل رقم(١٤): التهاب الجلد حول الفم



شكل رقم (١٥): التهاب الجلد حول العين

ثانياً: الوردية المحرصة بالستيروئيدات :

Corticosteroid-induced rosacea-like facial dermatosis:

إن استخدام الستيروئيدات الموضعية القوية على الوجه يؤدي غالباً إلى تطور طفح حطاطي بثرى يرافقه حمى بشكل مشابه للوردية (١٣٠) في حال الإستمرار بتطبيق الستيروئيدات الموضعية تتطور حمى ثابتة مع توسع شعريات مما يزيد الإلتباس مع الوردية (١٣١)

إن خطر تطور الطفح يرتبط بقوة الستيروئيد الموضعي المطبق ، على الرغم من أن الإستخدام المطول للستيروئيد الموضعي من أي قوة يمكن أن ينتج عنه وردية محرصة بالستيروئيدات بما في ذلك الهيدروكورتيزون ١%(١٣٢) حتى استخدام البخاخات الأنفية يمكن أن يكون سبباً له (١٣٣)

يصيب هذا الطفح كل الأعمار ومن كلا الجنسين لكنه أكثر شيوعاً لدى الإناث (١٣٤)

الآلية الإمراضية : غير معروفة بشكل دقيق، لكن التغيير في الميكروبات على سطح الجلد و تأثيرها على المناعة الفطرية في الجلد قد يكون هو السبب (١٣٥)

سريريا : تظهر حطاطات صغيرة حمامية أو زهرية ، بثرات و / أو حطاطات حويصلية ، التي غالباً تظهر توهج محيطي من الحمى حول الآفات (١٣٦)

تشدد الإصابة عند إيقاف الستيروئيد الموضعي مما يؤدي إلى حالة من الإعتياد، كما أن إعادة تطبيق الستيروئيد يؤدي إلى تحسن سريع وعابر للأعراض في البداية مما يجعل المريض يعتقد أنها مفيدة .

العلاج : أول وأهم خطوة في العلاج هي إيقاف الستيروئيد الموضعي المسبب ، يجب تنبيه المريض إلى حدوث التوهج عند السحب المفاجئ للستيروئيد ويمكن التخفيف منه باستخدام ستيروئيد أقل قوة

استخدام الصادات الموضعية أو الجهازية المستخدمة في علاج الوردية البدئية فعال في المرحلة الأولى من سحب الستيروئيدات .

يفيد تطبيق التاكروليموس (١٣٧) أو البيمكروليموس (١٣٨) على الرغم من أن الطفح الشبيه بالوردية ذكر أنه يظهر أو يتفاقم كتأثير جانبي لهذه الأدوية (١٣٩)

الجلاد الوجهي الشبيه بالوردية المحدث بالستيروئيدات قد يستغرق عدة أسابيع أو أشهر حتى يهدأ لكنه في النهاية يزول كلياً إذا تم تجنب الستيروئيدات الموضعية .



شكل رقم (١٦): الجلاد الوجهي الشبيه بالوردية المحرض بالستيروئيدات

ثالثاً: الوردية المكببة والوردية الخاطفة Rosacea conglobata and rosacea fulminans

تصف الوردية المكببة حالة نادرة لاندفاع شبيه بالوردية، يتصف بالبداية التدريجي ويصيب عادة النساء الشابات ،يتميز بحمامى وجهية مميزة مع

خراجات عقيدية ولويحات نزفية جاسئة تؤدي بالنهاية لتشكيل ندب واضحة وتختلف عن العد المكعب بعدم جود الزؤوانات وعدم اصابة الجذع (١٤٠).

الوردية الخاطفة :اندفاع التهابي حاد يمثل نمط شديد من الوردية المكعبة ، سابقا كان يسمى تقيح الوجه .

تصيب كلا الجنسين لكن تلاحظ بشكل نموذجي لدى النساء الشابات اللواتي يتميزن بالجلد الدهني ، وتحدث خلال أو مباشرة بعد الحمل (١٤١)، ممكن أن تظهر مباشرة دون قصة وردية أو أن تتطور لدى مرضى يعانون سابقا من الوردية (١٤٢).

اللويحات النزفية الإلتهابية المحاطة بالبثرات تظهر بشكل مفاجيء، ممكن أن تختلط بوردية عينية حادة مع التهاب ملتحمة و التهاب قرنية شديد (١٤٢).

نادرا قد تحدث أعراض جهازية مثل : فقدان الوزن، التعب ، التوعك و الحمى (١٤٣).

العلاج :

ستيروئيدات جهازية يتبعها ايزوتريتينوين جهازي ، وهو الخط الأول (١٤٤)

أو ممكن استخدام ستيروئيدات موضعية متوسطة القوة بالمشاركة مع الإيزوتريتينوين الجهازى (١٤٥)

الوردية الصاعقة هي النمط الوحيد من الوردية الذي ينصح فيه بالستيروئيدات الموضعية أو الجهازية (١٤٦)

الإيزوتريتينوين يملك خواص مضادة للالتهاب وكذلك مضادة للزهم (١٤٧).

كبديل للإيزوتريتينوين ، فإن الماكروليدات أو التتراسكلينات فعالة من خلال خواصها المضادة للإلتهاب (١٤٤)، حيث أن الوردية الصاعقة تستجيب جيدا للعلاج بالأزيترومايسين خلال الحمل (١٤٨).

في حال عدم الإستجابة على الستيروئيدات مع الإيزوتريتينوين ، يمكن استخدام الدابسون حيث أظهر فعالية من خلال خواصه المضادة للإلتهاب (١٤٩).



شكل رقم (١٧): وريدية خاطفة : يظهر الإلتهاب الشديد وتشكيل البثرات لدى امرأة شابة

رابعاً: حبيبومات الوجه اللاخمجية مجهولة السبب Idiopathic facial aseptic granuloma:

يصيب عادة الأطفال بين عمر ٨ أشهر و ١٣ سنة على شكل عقيدة التهابية مفردة على الخد أو الجفن تشبه ظاهرياً لدغة الحشرات ، العقيدات غير عرضية ، عادة بلون أحمر أو بنفسجي وطرية الملمس ، قد يصل قطرها إلى ٢-٣ سم قبل أن تزول عفويا بعد عدة أشهر (١٥١-١٥٠)



شكل رقم (١٨) : حبيبوم وجهي لاخمجي مجهول السبب لدى طفل بعمر ٧ سنوات ، عقيدة وحيدة اضحة الحدود

خامسا :التهاب الجلد ماحول الفم الحبيبيومي عند الأطفال:

Childhood granulomatous periorificial dermatitis

هو طفح وجهي عدي الشكل سليم يصيب الأطفال ، يشبه سريريا الوردية والتهاب الجلد ماحول الفم في الطفولة (١٥٢).

يحدث قبل البلوغ ، يتكون من حطاطات لاعرضية، وحيدة الشكل ، تقيس حوالي ١-٣ ملم ، تكون حمامية أو ناقصة التصبغ أو صفراء محمرة،تصيب مناطق حول الفم، حول الأنف وحول العينين ، قد تصيب مناطق أخرى من الرأس و الرقبة ، ونموذجيا تغيب فيه البثرات (١٥٣).

تصيب الأطفال بعمر ٣-١٢ سنة (١٥٤)، معظم الحالات تحدث لدى السود لكن ذكرت بعض الحالات عند القوقازيين(١٥٥).

وجد في بعض الحالات في سوابق المريض قصة استخدام دواء موضعي ، وهناك تقارير عن وجود ارتكاس على الفورم الدهيد، مستحضرات التجميل و المحاليل المطهرة المستخدمة لنظافة الفم(١٥٥).

قد يكون استخدام الستيروئيدات الموضعية مسؤول عن ظهور الآفات (١٥٦).

نسيجيا : يلاحظ وجود حبيبومات حول الأجربة تتألف من خلايا بشرانية ، بالعات ، خلايا لمفاوية وخلايا عرطلة، في بعض المقاطع هناك ارتشاح لمفاوي أكثر انتشارا مع حبيبومات غير متجينة ، وقد تظهر البشرة سفاج معتدل ، نتائج زرع الفطور و المتفطرات دائما سلبية (١٥٧).

التشخيص التفريقي يتضمن مايلي :

-الساركوئيد:يترافق مع أعراض جهازية وأعراض عامة (حمى، توعك، سعال ،ضيق نفس)، نسيجيا يتميز بالحبيبومات العارية (١٥٤).

-الوردية الحبيبيومية :تصيب مركز الوجه ، تتظاهر بحمامى ، توسع شعريات ، بثرات ، توهج ووذمة وهي أشيع لدى النساء بعمر ٣٠-٥٠ سنة.(١٥٨)

التهاب الجلد حول الفم : يتألف من حطاطات وبثرات ، ويغيب فيه الإرتشاح الحبيبيومي (١٥٦)

الذأب الدخني الوجهي المنتشر : يتميز بطفح حطاطي مزمن يحدث أولاً في مركز الوجه ، تكون الآفات حمراء أو مصفرة مع ميل لإصابة الأُجفان ، وهي أشيع عند البالغين ، نسيجياً يوجد حبيبومات مع نخر جبني مركزي ، الشفاء يترك ندبات على عكس التهاب الجلد ماحول الفم الحبيبيومي عند الأطفال (١٥٩).

العلاج:

ستيرونيدات موضعية ، تتراسكلين فموي ، ميترونيدازول ، اريثروايسين موضعي، ذكرت استجابة جيدة بعد العلاج بالمينوسكلين و التاكروليموس الموضعي (١٦٠). يشفى عفويا دون علاج خلال عدة أشهر وحتى ٣ سنوات دون علاج لكن قد يترك دخنيات أو ندبات تنقرية صغيرة .



شكل رقم (١٩): التهاب الجلد ماحول الفم الحبيبيومي عند الأطفال

الميترونيدازول الموضعي

هو مركب صناعي فعال ضد الأولي و الجراثيم اللاهوائية (١٦١).

آلية التأثير :

يعمل كدواء مضاد للالتهاب عبر تغيير جذب العدلات و تعطيل أنماط الأوكسجين التفاعلي (٩٧)

الشكل الصيدلاني والجرعة :

يتوفر على شكل هلام أو كريم بتركيز ١% و ٠.٧٥%، يطبق مرة أو مرتين يوميا .

التصنيف الحلي B:

الأطفال : الأمان و الفعالية غير مدروسة.(١٦٢)

التأثيرات الجانبية : التخريش وجفاف وتوسف الجلد .

الكلندامايسين الموضعي

مركب نصف صناعي من زمرة اللينكوزأمين وهو مشتق من اللينكوميسين، يعمل من خلال تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي من خلال الارتباط مع تحت الوحدة S50، يتوافر على شكل هلام بتركيز ١%، محلول، لوشن وغسل . نادرا ما يحدث التهاب كولون غشائي كاذب كتأثير جانبي للتطبيق الموضعي للكلندامايسين (١٦٣). التصنيف الحلي C:

الريتينوئيد الموضعي

هو أي جزيء يستطيع بنفسه أو عن طريق مسقلبه الفعال أن يرتبط ويفعل مستقبلات الريتينويد.

آلية التأثير :

تعمل الريتينويدات الموضعية على تنظيم التقرن من خلال إنقاص تكاثر الخلايا الكيراتينية وتحريض التمايز (١٦٤)، كما أنها تحصر عدة طرق التهابية في الجلد مثل : TLR و هجرة الكريات البيضاء (١٦٥)، حصر هذه ينتج عنه انخفاض تحرير السيتوكينات الإلتهابية والنتريك أوكسيد وتثبيط المناعة الخلوية (١٦٦).

للريتينويدات الموضعية أيضا دور هام في علاج التخريب الضوئي للجلد من خلال زيادة تكاثر خلايا البشرة مما يؤدي إلى سماكة البشرة ، زيادة

تركيب وتوضع مركبات الغلوكوز أمينوغليكان (١٦٧)، كذلك يعمل على تحريض تركيب النسيج الضام و تخفيض مستوى TLR-2 (٢٢).

قدرة الريتينويد على اصلاح التخریب الضوئي تحتاج حوالي ٦-١٢ شهر لتظهر نتائجها (١٦٨)

الشكل الصيدلاني و الجرعة للتريتينوين :

كريم ٠.٠٢٥% أو كريم ٠.٠٥% أو هلام ٠.٠١% مرة واحدة مساء.

التصنيف الحلي X:

التأثيرات الجانبية : جفاف الجلد والتوسف وشعور الحرقه .

ثانيا: الدراسة العملية

• الملخص:

خلفية الدراسة :

تعتبر الوردية من الأمراض الشائعة ، تصيب الوجه بشكل رئيسي وتتميز بسير سريري مزمن وناكس .

بسبب استهدافها لجلد الوجه ، وتظاهراتها السريرية المزعجة ، وطبيعتها المزمنة والمتروكة ، فإنها تؤثر سلبا على الناحية الجمالية والنفسية والإجتماعية للمريض.

تعالج الوردية عادة حسب شدتها وحسب تحت النمط السريري ، ولكن العلاج غير مرضي بشكل عام .

لذلك أجريت العديد من الأبحاث والدراسات على أمل إيجاد علاج مرضي للمريض والطبيب معا .

الآلية الإمراضية لاتزال مجهولة وغير مفهومة بشكل دقيق ، حيث اتهمت فيها العديد من العوامل ، مثل الدويدية الجريبية واضطراب المناعة الفطرية والأشعة فوق البنفسجية وما تحدثه من تخريب ضوئي .

لذلك اقترح العلاج بمشاركة الكليندامايسين (وهو صاد حيوي موضعي) مع التريتينوين الموضعي بهدف السيطرة على الفعالية الإلتهابية و كذلك اصلاح التخريب الضوئي .

تم تصميم هذه الدراسة لتقييم فعالية و أمان الهلام الحاوي على مشاركة الكليندامايسين ١.٢% مع التريتينوين الموضعي ٠.٠٢٥% في علاج وردية الوجه ومقارنة هذه الفعالية بهلام الميترونيدازل ٠.٧٥% المستخدم في علاج الوردية والمعروف بفعاليتها

• طريقة ومواد الدراسة :

عدد المشاركين بالدراسة ٣٠ مريض ، لديهم وردية خفيفة أو متوسطة الشدة من النمط حمامي مع توسع الشعريات أو حطاطية بثرية ، تم تقسيمهم إلى مجموعتين عشوائيا .

المجموعة الأولى ١٥ مريض ، تم علاجهم بالميترونيدازول ٠.٧٥ % مرة يوميا لمدة ٣ أشهر مع واقي شمس فيزيائي عامل حمايته ٣٠ أو أكثر .

المجموعة الثانية ١٥ مريض ، تم علاجهم بالهلام الذي يحوي مشاركة الكليندامايسين ١.٢ % مع التريتينوئين الموضعي ٠.٢٥ % مرة يوميا لمدة ٣ أشهر مع واقي شمس فيزيائي عامل حمايته ٣٠ أو أكثر .و ذلك ضمن دراسة سريرية تجريبية عشوائية غير معماة مضبوطة بشاهد .

• النتائج :

٣٠ مريض أتموا الدراسة ، ١٥ مريض ضمن مجموعة الميترونيدازول ٠.٧٥ % و ١٥ مريض ضمن مجموعة المشاركة (كليندامايسين ١.٢ % مع التريتينوئين الموضعي ٠.٢٥ %).

كانت الإستجابة العلاجية فيما يتعلق بالحطاطات و البثرات متماثلة في المجموعتين ، في حين كانت الحمamy استجابتها أفضل في مجموعة الميترونيدازول ، أما توسع الشعريات فلم يستجب على أي من الدوائين ، و بالتالي فإن مشاركة الكلندامايسين مع التريتينوئين الموضعي تمثل علاج فعال وبديل للميترونيدازول في معالجة الوردية الحطاطية البثرية.

• أولا: مقدمة البحث :

الوردية مرض جلدي شائع مزمن وناكس يصيب الوجه بشكل رئيسي .

له تأثيرات سلبية على النواحي الجمالية والنفسية والاجتماعية لدى المرضى .

تنوعت علاجات المرض من العلاج الموضعي مثل الميترونيدازول إلى العلاج الجهازى حسب شدة المرض .

تم اقتراح عدة أدوية موضعية أخرى قد تكون مفيدة في علاج الوردية ومنها العلاج التشاركي بين الكليندامايسين ١.٢ % و التريتينوئين الموضعي ٠.٢٥ % لكونه يملك خصائص مضادة للإلتهاب وخاصة اصلاح التخريب الضوئي الذي يساهم في امراضية الوردية .

قمنا بدراسة فعالية و أمان الهلام الحاوي على مشاركة الكليندامايسين ١.٢% مع التريتينوئين الموضعي ٠.٠٢٥% في علاج وردية الوجه ومقارنة هذه الفعالية بهلام الميترونيدازل ٠.٧٥% المستخدم في علاج الوردية والمعروف بفعاليته.

• مبررات الدراسة :

الوردية مرض شائع ومزمن يصيب الوجه بشكل رئيسي ، له تأثيرات على النواحي النفسية والاجتماعية للمرضى ورضاهم عن أنفسهم ،بالإضافة للتأثير المشوه على المدى الطويل كتطوير الوذمة الوجهية اللمفية المزمنة و السماكة الثابتة في جلد الوجه نتيجة الإرتشاح و التليف وفرط التصنع الغدي والذي يؤدي بالنهاية لتطور الفيمة ، اضافة للشكل العيني واختلاطاته ، لذلك يجب الاهتمام بها وبالعلاجها وتقييم أدوية جديدة دائما بهدف الحصول على بدائل علاجية أخرى فعالة ومتوفرة وأقل تكلفة وتأثيرات جانبية .

• هدف الدراسة :

تقييم فعالية وأمان الهلام الموضعي الحاوي على مشاركة الكلندامايسين ١.٢% مع التريتينوئين الموضعي ٠.٠٢٥% في علاج الوردية ومقارنته بفعالية وأمان هلام الميترونيدازول ٠.٧٥%.

ثانيا: طرق و مواد الدراسة :

نوع الدراسة :

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية

مكان الدراسة :

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي -كلية الطب البشري -جامعة دمشق ، وذلك على المرضى المراجعين للمشفى ممن تتوافر فيهم معايير الدخول المطلوبة .

مدة الدراسة :

سنة كاملة بين عامي ٢٠١٧ و ٢٠١٨ م .

- معايير الدخول:
- مرضى الوردية (حمامى مع توسع الشعريات, الحطاطية البثرية) من الدرجتين الخفيفة والمتوسطة ممن لديهم ميل للتوهج السريع مع حمامى في مركز الوجه
- العمر بين 18-65 سنة
- عدم وجود مشاكل صحية أخرى
- نمط الجلد (١-٢-٣)
- الموقعين على الموافقة المستنيرة
- معايير الاستبعاد:
- انتان فعال موضع أو معمم
- مرض مناعي ذاتي أو إصابة بالإيدز.
- الأمراض العقلية
- الحوامل والمرضعات وممن تخطط للحمل
- استهلاك الكحول أكثر من ٣ أكواب في اليوم
- تدخين أكثر من باكييت في اليوم
- زيادة أشعار في الوجه أو وجود ندبات سابقة
- من خضع لاجراء تجميلي للوجه خلال الأشهر الثلاثة السابقة (تقشير كيميائي أو ميكانيكي أو ليزر)
- الحساسية على أحد مكونات المستحضر
- حجم العينات ومجموعتي الدراسة :

شملت العينة ٣٠ مريض وقد تم حساب حجم العينة :اعتمادا على الموقع

Powerandsamplesize .com

وفق المعادلة :

$$n = \left(\sigma \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\mu - \mu_0} \right)^2$$

$$1 - \beta = \Phi (z - z_{1-\alpha/2}) + \Phi (-z - z_{1-\alpha/2})$$

• تم فرز المرضى إلى مجموعتين عشوائيا :

✓ المجموعة الأولى :

شملت ١٥ مريض تم علاجهم بهلام الميترونيديازول ٠.٧٥ % مرة يوميا لمدة ٣ أشهر مع واقي شمس فيزيائي عامل حمايته ٣٠ أو أكثر ، تم تقييم المرضى عند أول زيارة ثم بعد أسبوعين ثم بعد ٦ أسابيع ثم بعد ١٢ أسبوع ، ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لمتابعة النكس .وفي كل زيارة تم سؤال المرضى عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية الغير مرغوبة .

✓ المجموعة الثانية :

شملت ١٥ مريض تم علاجهم بهلام كليندامايسين مع التريتينوين الموضعي لمدة ٣ أشهر مع واقي شمس فيزيائي عامل حمايته ٣٠ أو أكثر ، تم تقييم المرضى عند أول زيارة ثم بعد أسبوعين ثم بعد ٦ أسابيع ثم بعد ١٢ أسبوع ، ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لمتابعة النكس .وفي كل زيارة تم سؤال المرضى عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية الغير مرغوبة .

• طريقة إجراء الدراسة :

تم اعطاء كل مريض دخل بالدراسة رقم حسب تاريخ مراجعته للمشفى ثم تم فرز المرضى ذوي الأرقام الفردية في المجموعة الأولى ، والمرضى ذوي الأرقام الزوجية في المجموعة الثانية .

استمارة المريض

الرقم التسلسلي :

الاسم الثلاثي :

تاريخ الميلاد :/...../.....

العمل :

العنوان :

رقم الهاتف :

رقم بطاقة المشفى :

تاريخ المراجعة :/...../.....

السوابق المرضية :

السوابق العائلية :

السوابق التحسسية :

السوابق الدوائية :

• الفحص السريري :

• نمط الوردية :

• درجة الحمى :

• عدد الأفات :

• العلاج المطبق :

A. هلام الميترونيدازول ٠.٧٥%

B. هلام الكليندامايسين ١.٢% مع التريتينوين موضعي ٠.٠٢٥%

التأثيرات الجانبية		الفحص السريري				تاريخ الزيارة	رقم الزيارة
عدم الرضى	التخريش	توسع الشعريات	الحمامي	البثرات	الحطاطات		

• الموافقة المستنيرة :

تم شرح طريقة العلاج بالتفصيل للمرضى المشاركين بالدراسة، و أخذ موافقتهم من خلال التوقيع على ورقة فيما يلي نموذج عنها :

الموافقة المستنيرة

- أنا الطيببة عادة أحمد المنصور أقوم بإجراء دراسة بعنوان:
- مقارنة جل المترونيديزول الموضعي مع الجل الحاوي على مشاركة بين الكليندامايسين و الريتينونيد الموضعي في علاج الوردية .
- هدف البحث :تقييم فعالية و أمان الجل الموضعي الحاوي على مشاركة الكليندامايسين والريتينونيد الموضعي في علاج وردية الوجه
- الآثار الجانبية: إحساس بوخز أو حرق – تخريش موضع – أكزيما تماس.
- المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.
- لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
- يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج.
- سيتم فحص المشارك فحصاً " سريراً "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
- تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكنمان.
- يُملأ من قبل المشارك في البحث
- في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التالي :
- الطيببة عادة المنصور 0945838586:
- اسم المشارك
- أقر بأنني قرأت هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيحت لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيت إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطيببة عادة المنصور في مستشفى الأمراض الجلدية والزهريّة وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.
- دمشق في توقيع المشارك:
- يُملأ من قبل الباحث:
- أقر بأنني شرحت للمشارك أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.
- دمشق في توقيع الباحث

- التداخلات المطبقة على المرضى :
- ✓ الإستجواب و الفحص السريري.
- ✓ ملء استمارة المريض .
- ✓ تصوير الآفات وحفظها في ملف على الحاسوب .
- ✓ معالجة المرضى بأحد الدوائين.
- متابعة المرضى :
- ✓ تم تقييم شدة المرض عند الدخول بالدراسة ، ثم بعد أسبوعين ثم بعد ٦ أسابيع ثم في نهاية الدراسة لتقييم الإستجابة للعلاج .
- ✓ تم تصوير جميع المرضى قبل البدء بالعلاج وفي كل مراجعة .
- ✓ تم السؤال عن الأعراض الشخصية و التأثيرات الدوائية الجانبية لملاحظة أثناء العلاج .
- ✓ تمت متابعة المرضى المستجيبين بعد شهر من ايقاف العلاج لمتابعة
- ✓ كيفية تقييم نتائج الدراسة :
- تم تقييم الفعالية العلاجية من خلال المشعرات الأربعة السريرية الرئيسية للوردية الموضحة بالجدول التالي : (٥)

Table 1. Rosacea severity rating.

	Severity scale			
	0	1	2	3
Erythema	None	Mild	Moderate	Severe
Papules	0	1-10	11-20	>20
Pustules	0	1-10	11-20	>20
Telangiectasia	None	Mild	Moderate	Severe

الإستجابة العلاجية : (٥)

تم تقييمها في نهاية فترة العلاج و تقسيمها إلى ٤ درجات :

(١) استجابة ممتازة : زوال كافة الآفات (الحطاطات، البثرات، الحمamy)

(٢) استجابة جيدة : تحسن متغيرين على الأقل .

(٣) استجابة متوسطة : تحسن متغير واحد على الأقل .

(٤) استجابة سيئة : عدم تحسن الآفات بعد العلاج .

جمع النتائج وتحليلها :

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (الجنس/العمر/شدة الإصابة/نوع العلاج/درجة الحمamy/توسع الشعيرات/عدد البثرات/عدد الحطاطات) فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.25).

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى الدلالة /٠.٠٥/ حتى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الدلالة /٠.٠٥/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية. تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية:

Frequencies

Descriptive

Chi Square

Independent Samples Test

النتائج

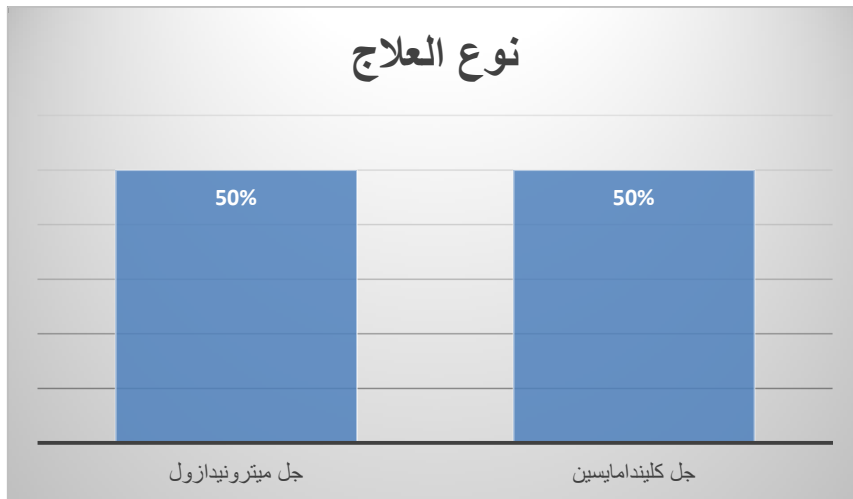
أولاً: الإحصاء الوصفي:

١- توزيع العينة حسب نوعي العلاج:

شملت العينة ٣٠ مريض تم توزيعهم على مجموعتي العلاج كما في الجدول التالي:

جدول (١) يبين توزيع العينة بحسب نوع العلاج.

نوع العلاج	العدد	النسبة المئوية
هلام كليندامايسين مع تريتينوين	١٥	%٥٠
هلام ميترونيدازول	١٥	%٥٠
المجموع	٣٠	%١٠٠



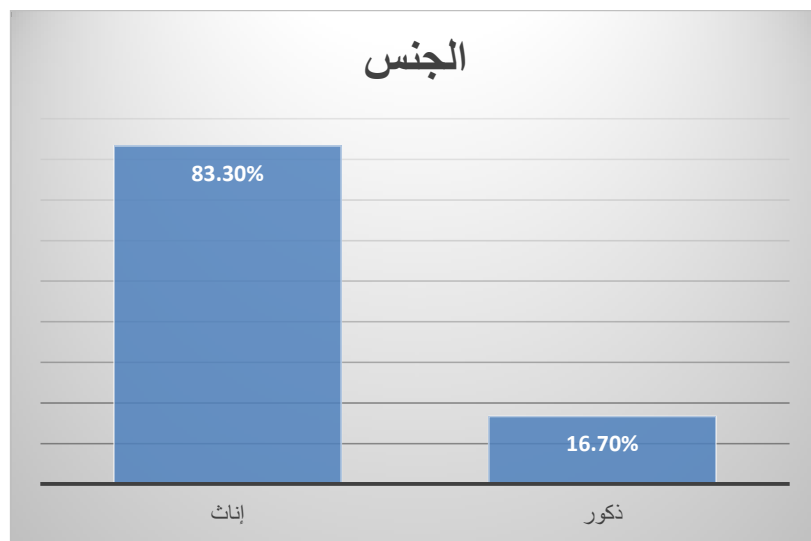
مخطط رقم (١)

٢-توزيع العينة حسب الجنس:

من الملاحظ تفوق الإناث على الذكور، حيث بلغ عدد الإناث في كامل العينة ٢٥ مريضة ، في حين كان عدد الذكور في كامل العينة ٥ مرضى ، وهذا يتوافق مع وبائيات الوردية.

جدول (٢) يبين توزيع العينة بحسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	٥	١٦.٧%
إناث	٢٥	٨٣.٣%
المجموع	٣٠	١٠٠%



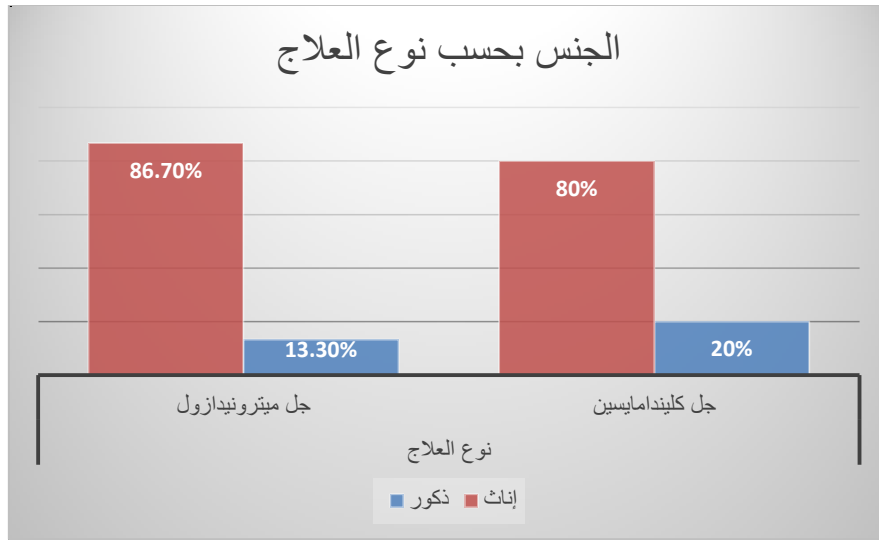
مخطط رقم (٢)

٣-توزيع العينة وفقا للجنس ونوع العلاج:

بلغ عدد الذكور في مجموعة الكليندامايسين مع التريتينوين ٣ مرضى مقابل ١٢ مريضة انثى ، في حين بلغ عدد الذكور في مجموعة الميترونيدازول ٢ مقابل ١٣ مريضة انثى ، كما في الجدول :

جدول (٣) توزيع العينة وفقاً للجنس ونوع العلاج.

نوع العلاج				الجنس
الميترونيدازول		كليندامايسين مع ريتينوئيد موضعي		
١٣.٣%	٢	٢٠%	٣	ذكور
٨٦.٧%	١٣	٨٠%	١٢	إناث
١٠٠%	١٥	١٠٠%	١٥	المجموع



مخطط رقم (٣)

٤- مقارنة مجموعتي العلاج من حيث متوسط العمر :

بلغ متوسط الأعمار في مجموعة الكلندامايسين مع التريتينوئين ٤٣ سنة ، أما في مجموعة الميترونيدازول فكان المتوسط ٤٤ سنة ، بتطبيق اختبار Independent Samples Test اتبين وجود فرق بين المجموعتين حيث كانت $P\text{-Value} > 0.05$ ، كما في الجدول التالي:

جدول (٤) يبين المتوسط والانحراف المعياري للعمر (بالسنة) بحسب نوع العلاج.

النتيجة	P-Value	Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	
يوجد فروق بين العلاجين	0.002	45	41	1.14	43 سنة	15	كليندامايسين مع ريتينويد موضعي
بحسب العمر		45	43	0.63	44 سنة	15	الميترونيدازول

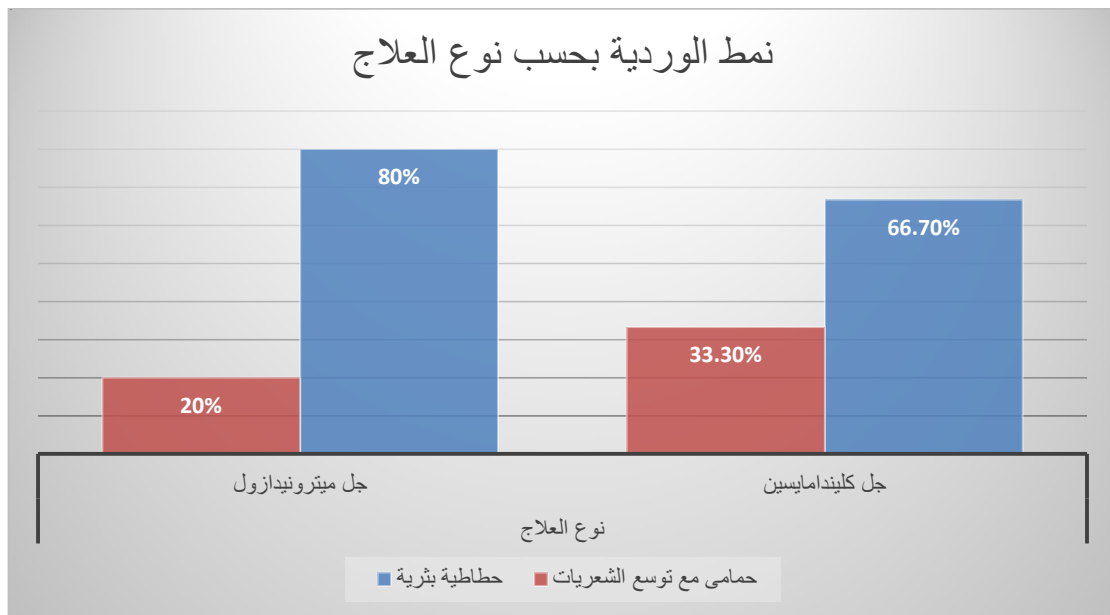
٥-مقارنة مجموعتي العلاج حسب نمط الوردية:

بلغ عد مرضى الوردية الحطاطية البثرية في مجموعة المشاركة ١٠ مرضى مقابل ٥ مرضى من النمط حمامى مع توسع الشعريات ، أما في مجموعة الميترونيديازول فقد كان عدد مرضى الوردية الحطاطية البثرية ١٢ مريض مقابل ٣ مرضى من النمط الحمامى مع توسع الشعريات وبتطبيق اختبار Independent Samples Test تبين عدم وجود علاقة بين نمط الوردية ونوع العلاج حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$.

النتيجة	P-Value	نوع العلاج				نمط الوردية
		الميترونيدازول		كليندامايسين مع ريتينويد موضعي		
لا يوجد علاقة بين نمط الوردية ونوع العلاج	0.409	80%	12	66.7%	10	حطاطية بشرية
		20%	3	33.3%	5	حمامى مع توسع الشعريات
		100%	15	100%	15	المجموع

جدول (٥) يبين علاقة نمط الوردية ونوع العلاج.

مخطط رقم (٤)

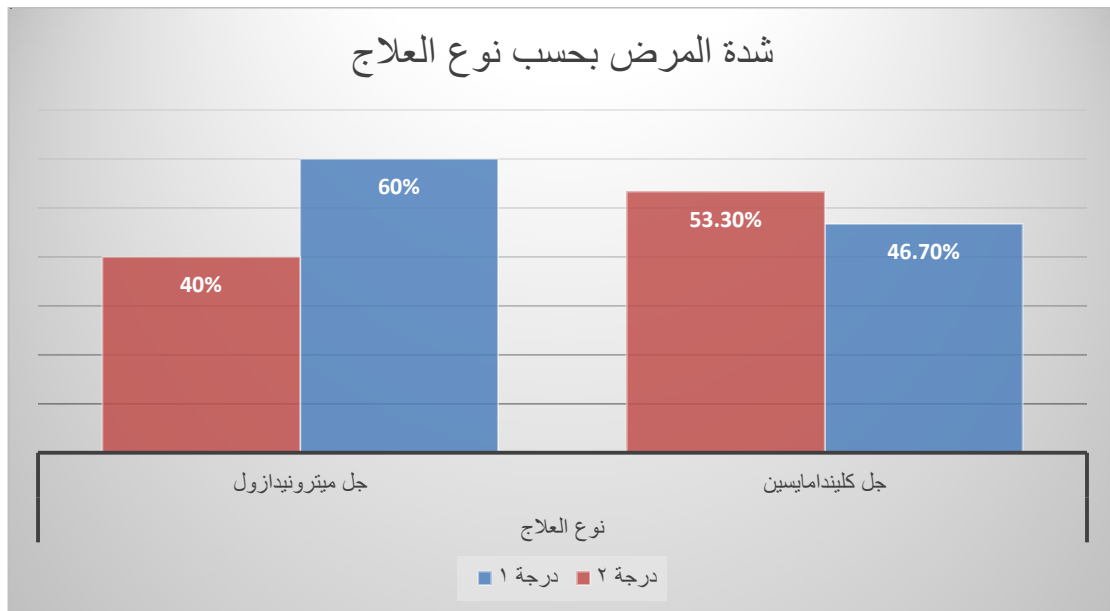


٦- مقارنة مجموعتي العلاج حسب شدة الوردية :

رمزنا للوردية الخفيفة برقم (١) والوردية المتوسطة الشدة (٢): حيث بلغ عدد مرضى الدرجة الخفيفة ٧ في مجموع المشاركة بالمقارنة مع ٩ مرضى في مجموعة الميترونيدازول ، أما مرضى الدرجة المتوسطة فقد بلغ عددهم ٨ مرضى في مجموعة المشاركة بالمقارنة مع ٦ مرضى في مجموعة الميترونيدازول ، وبتطبيق اختبار Chi Square تبين عدم وجود علاقة بين شدة المرض ونوع العلاج، حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$.

جدول (٦) يبين علاقة شدة المرض ونوع العلاج.

النتيجة	P-Value	نوع العلاج				شدة المرض
		الميترونيدازول		كليندامايسين مع ريتينويد موضعي		
لا يوجد علاقة بين شدة المرض ونوع العلاج	0.464	%60	9	%46.7	7	درجة 1
		%40	6	%53.3	8	درجة 2
		%100	15	%100	15	المجموع



مخطط (٥)

ثانيا : دراسة الفعالية العلاجية لمشاركة الكلندامايسين مع التريتينوين
الموضعي :

تمت دراسة الفعالية العلاجية من خلال مقارنة تغيير المشعرات السريرية
الأربعة للوردية بين مرحلة العلاج الأولى والرابعة.

١-مشعر الحمamy:

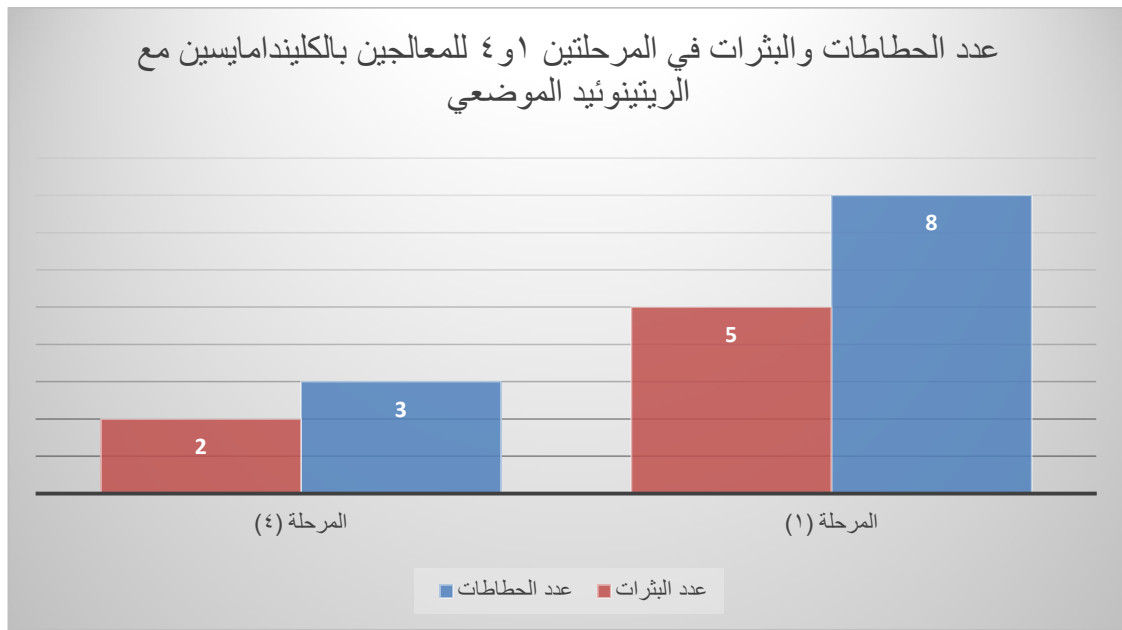
يوجد فرق هام احصائياً بين المرحلتين الأولى والرابعة بالنسبة للمرضى
المعالجين بهلام الكلندامايسين مع التريتينوين وذلك بتطبيق اختبار Chi
Square وبقيمة احتمالية (P-Value=0.033) وهي اصغر من مستوى
الدلالة /٠.٠٥/، من الملاحظ ازدياد درجة الحمamy في المرحلة الرابعة اكثر
من المرحلة الاولى، كما هو موضح في الجدول التالي :

جدول (٧)توزيع العينة وفقاً لدرجة الحمamy ومرحلتى العلاج (١-٤).

مرحلة العلاج				درجة الحمامى
المرحلة (4)		المرحلة (1)		
%0	0	%0	0	لا يوجد
%13.3	2	%46.7	7	خفيف
%60	9	%53.3	8	متوسط
%26.7	4	%0	0	شديد
%100	15	%100	15	المجموع
0.033				P-Value

جدول (٩) يبين المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات بحسب مرحلتي العلاج (٤-١).

النتيجة	P-Value	Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	
يوجد فروق بين المرحلتين بحسب عدد البثرات	0.011	17	0	6	5	15	المرحلة (1)
		14	0	5	2	15	المرحلة (4)



مخطط (٧)

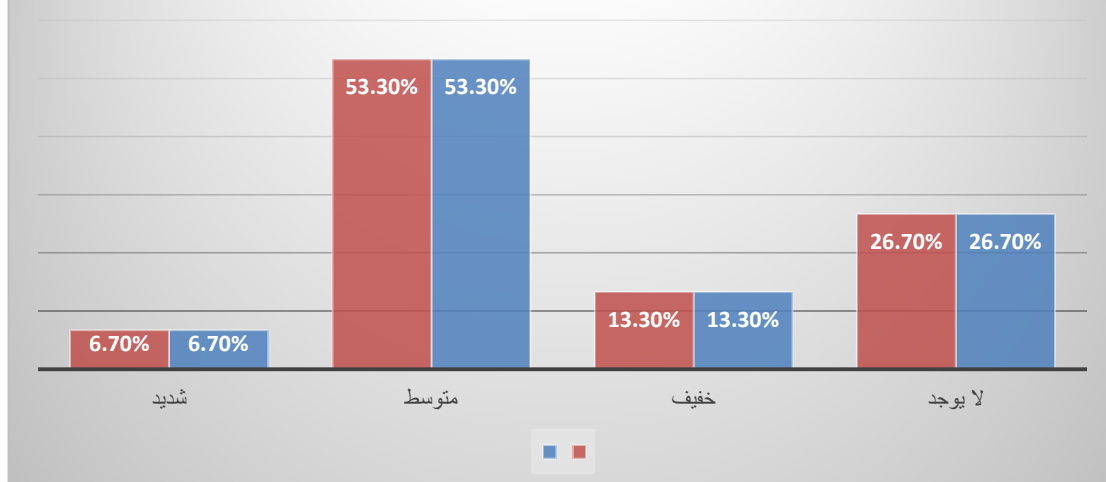
٤- دراسة مشعر توسع الشعريات :

لم يكن هناك أي تغير في مشعر توسع الشعريات بين المرحلتين الأولى والرابعة حيث نلاحظ في الجدول التالي عدم تغيير القيم بين المرحلتين :

جدول (١٠) دراسة مشعر توسع الشعريات بين مرحلتي العلاج (٤-١).

مرحلة العلاج				توسع الشعيرات
المرحلة (4)		المرحلة (1)		
%26.7	4	%26.7	4	لا يوجد
%13.3	2	%13.3	2	خفيف
%60	9	%60	9	متوسط
0	0	0	0	شديد
%100	15	%100	15	المجموع

توسع الشعيرات في المرحلتين ١ و ٤ للمعالجين بالكليندامايسين مع
الريتينوئيد الموضعي



مخطط (٨)

- ثالثاً : دراسة الفعالية العلاجية لهلام الميترونيدازول :

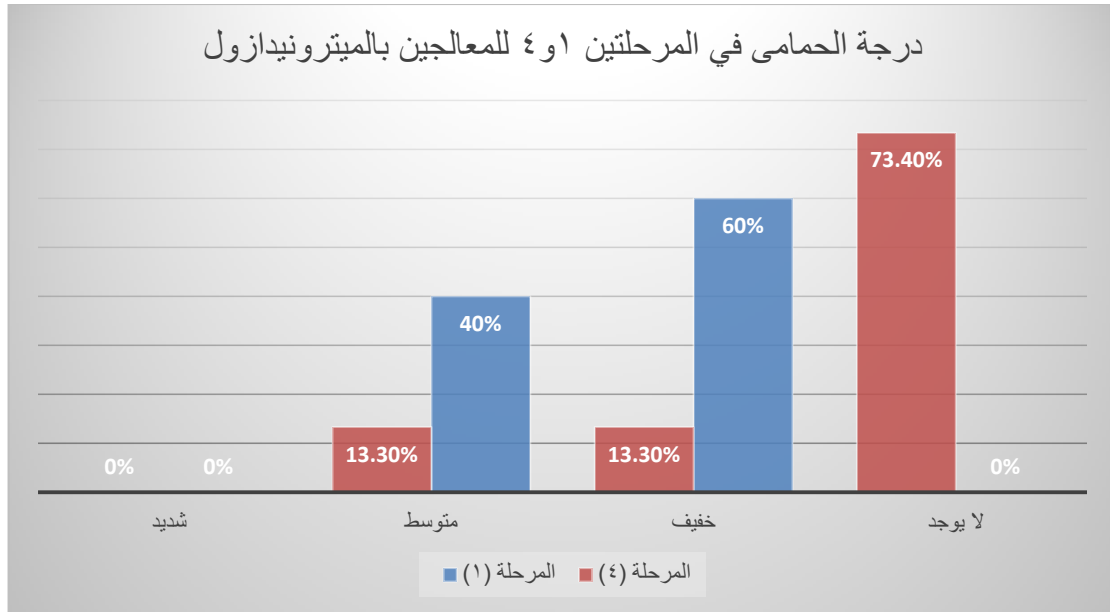
تمت دراسة الفعالية العلاجية من خلال مقارنة تغيير المشعرات السريرية الأربعة للوردية بين مرحلة العلاج الأولى والرابعة.

١- دراسة مشعر الحمamy :

يوجد فرق هام احصائياً بين المرحلتين الأولى والرابعة بالنسبة للمرضى المعالجين بجل الميترونيدازول وذلك بتطبيق اختبار Chi Square وبقيمة احتمالية (P-Value=0.0001) وهي أصغر من مستوى الدلالة /٠.٠٥/، كما في الجدول نرى نقصان درجة الحمamy في المرحلة الرابعة أكثر من المرحلة الأولى كما في الجدول التالي :

جدول (١١) دراسة مشعر الحمamy بين مرحلتي العلاج (١-٤).

مرحلة العلاج				درجة الحمamy
المرحلة (4)		المرحلة (1)		
%73.4	11	%0	0	لا يوجد
%13.3	2	%60	9	خفيف
%13.3	2	%40	6	متوسط
%0	0	%0	0	شديد
%100	15	%100	15	المجموع
0.0001				P-Value



مخطط (٩)

٢- دراسة مشعر الحطاطات :

Independent Samples Test

تبين وجود فرق بين المرحلتين الأولى والرابعة حيث انخفض متوسط عدد الحطاطات، كما في الجدول التالي :

جدول (١٢) يبين المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات بحسب مرحلتي العلاج (١-٤).

النتيجة	P-Value	Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	
يوجد فرق بين المرحلتين بحسب عدد الحطاطات	0.001	19	0	6	9	15	المرحلة (1)
		20	0	6	3	15	المرحلة (4)

٣- دراسة مشعر البثرات :

Independent Samples Test

تبين وجود فرق بين المرحلتين الأولى والرابعة حيث انخفض متوسط عدد البثرات ، كما في الجدول التالي :

جدول (١٣) يبين المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات بحسب مرحلتي العلاج (١-٤).

النتيجة	P-Value	Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	
يوجد فروق بين المرحلتين بحسب عدد البثرات	0.045	15	0	5	4	15	المرحلة (1)
		16	0	5	2	15	المرحلة (4)

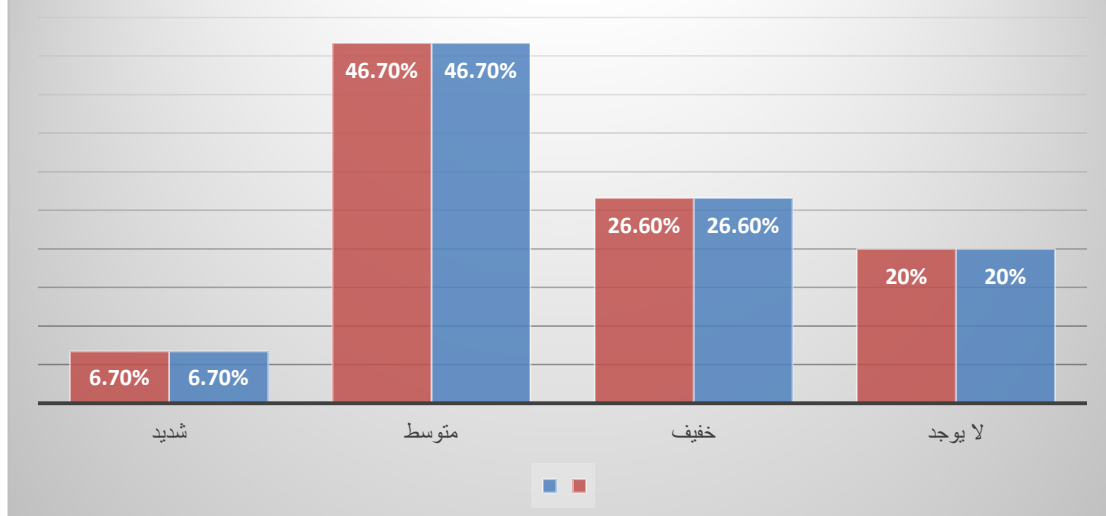
٤- دراسة مشعر توسع الشعريات :

لم يكن هناك فرق بين المرحلتين الأولى والرابعة بالنسبة لتوسع الشعريات حيث نلاحظ ثبات القيم بين المرحلتين:

جدول (١٤) دراسة مشعر توسع الشعريات بين مرحلتي العلاج.

مرحلة العلاج				توسع الشعيرات
المرحلة (4)		المرحلة (1)		
%20	3	%20	3	لا يوجد
%26.6	4	%26.6	4	خفيف
%53.4	8	%53.4	8	متوسط
0	0	0	0	شديد
%100	15	%100	15	المجموع

توسع الشعيرات في المرحلتين ١ و ٤ للمعالجين بالميترونيدازول



مخطط (١١)

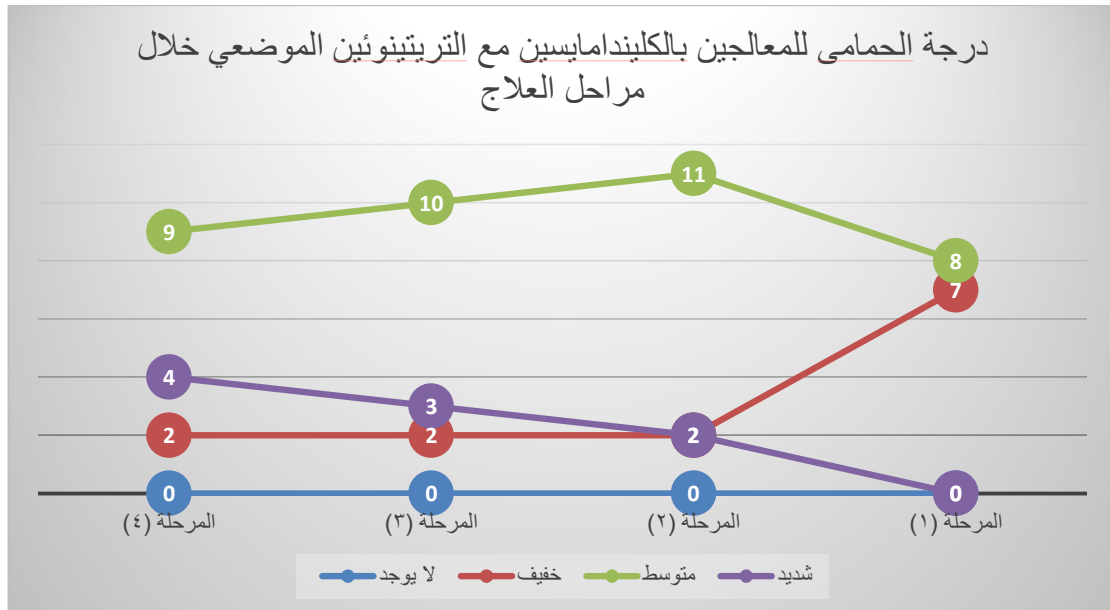
رابعاً : مقارنة نوعي العلاج من حيث التأثير على المشعرات السريرية الأربعة للوردية :

١- دراسة مشعر الحمamy :

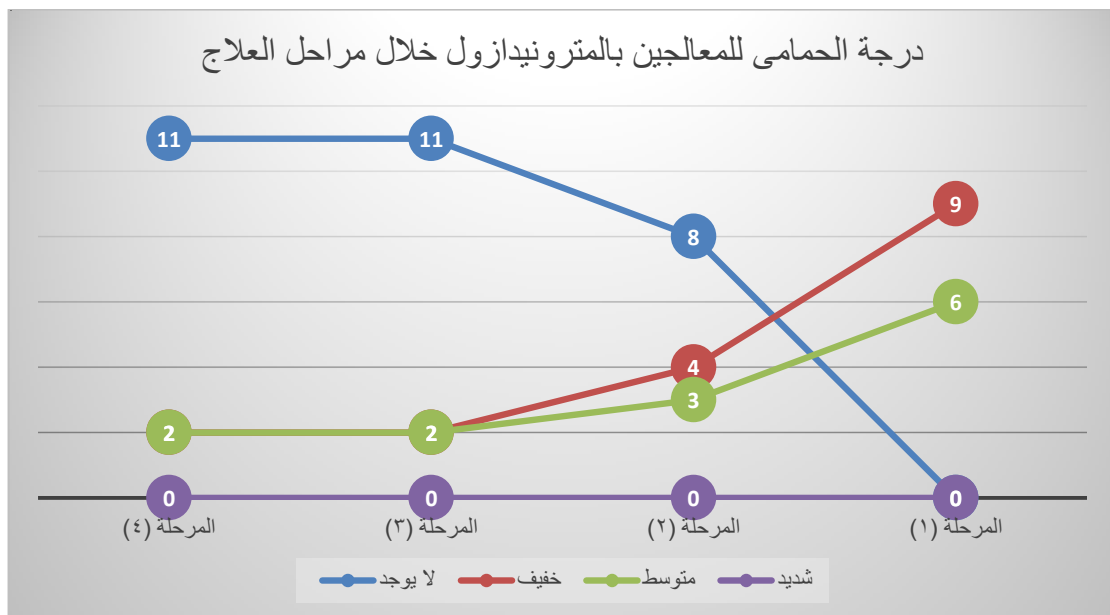
من الجدول والمخططات التالية نجد أن درجة الحمamy تتحسن لدى المرضى المعالجين بهلام الميترونيدازول (تزداد نسبة عدم وجود الحمamy) أكثر من المرضى المعالجين بهلام الكليندامايسين مع التريتينولين الموضعي وذلك بمراقبة التغيرات التي تحصل خلال المراحل الأربعة.

جدول (١٥) يبين تغير درجة توسع الحمamy بحسب مراحل العلاج ونوع العلاج.

مراحل العلاج								درجة الحمامي
المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)		المرحلة (4)		
كليندا	ميτρο	كليندا	ميτρο	كليندا	ميτρο	كليندا	ميτρο	
0	0	0	8	0	11	0	11	لا يوجد
7	9	2	4	2	2	2	2	خفيف
8	6	11	3	10	2	9	2	متوسط
0	0	2	0	3	0	4	0	شديد
15	15	15	15	15	15	15	15	المجموع



مخطط (١٢)



مخطط (١٣)

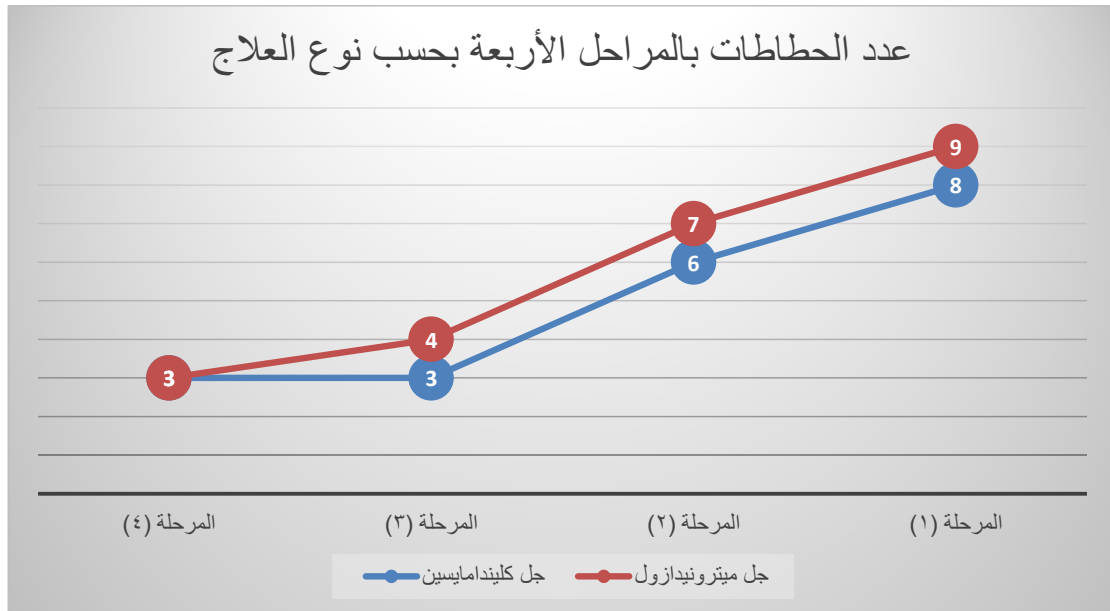
٢-دراسة مشعر الحطاطات:

بملاحظة تغيير قيم متوسط عدد الحطاطات خلال مراحل العلاج الأربعة نجد أن كلا العلاجان متقاربان في تحقيق الإنخفاض في القيم ، ويتوضح

ذلك في المخطط حيث نلاحظ تقارب خطوط التأثير، وانخفاضها بشكل متماثل :

جدول رقم (١٦): يبين تغيير مشعر الحطاطات حسب نوع العلاج ومراحل العلاج

المرحلة	العدد	المتوسط
المرحلة (١)	15	8
	15	9
المرحلة (٢)	15	6
	15	7
المرحلة (٣)	15	3
	15	4
المرحلة (٤)	15	3
	15	3



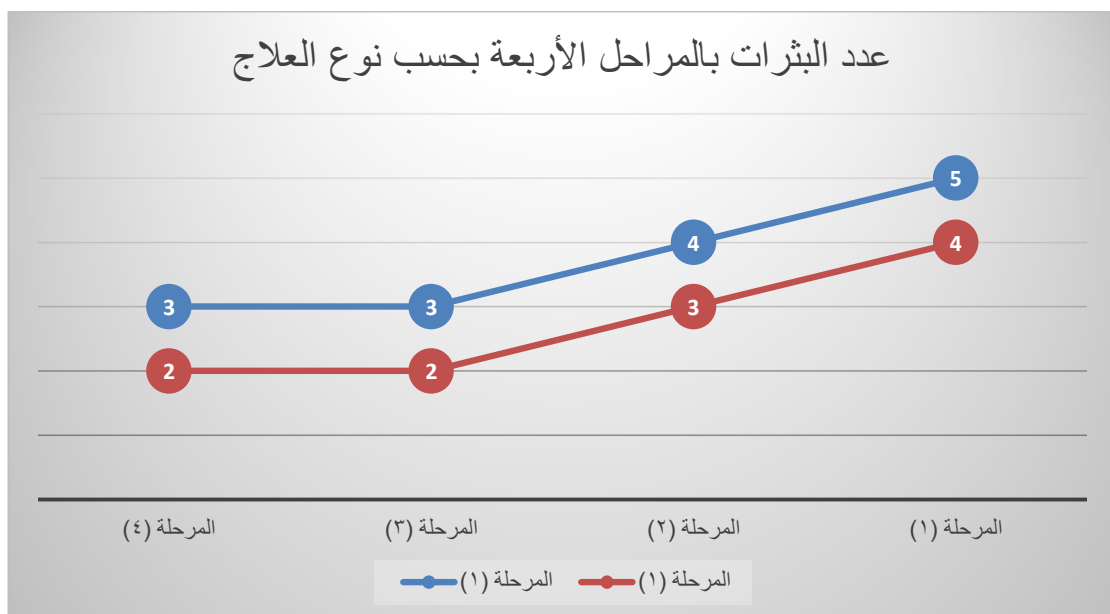
مخطط (١٤)

٣-دراسة مشعر البثرات:

بملاحظة تغيير قيم متوسط عدد البثرات خلال مراحل العلاج الأربعة نجد أن كلا العلاجان متقاربان في تحقيق الإنخفاض في القيم ، ويتوضح ذلك في المخطط حيث نلاحظ تقارب خطوط التأثير، وانخفاضها بشكل متماثل :

جدول رقم (١٧) يبين تغيير مشعر البثرات حسب نوع العلاج مراحل العلاج

المرحلة	العدد	المتوسط
المرحلة (1)	15	5
	15	4
المرحلة (2)	15	4
	15	3
المرحلة (3)	15	3
	15	2
المرحلة (4)	15	3
	15	2

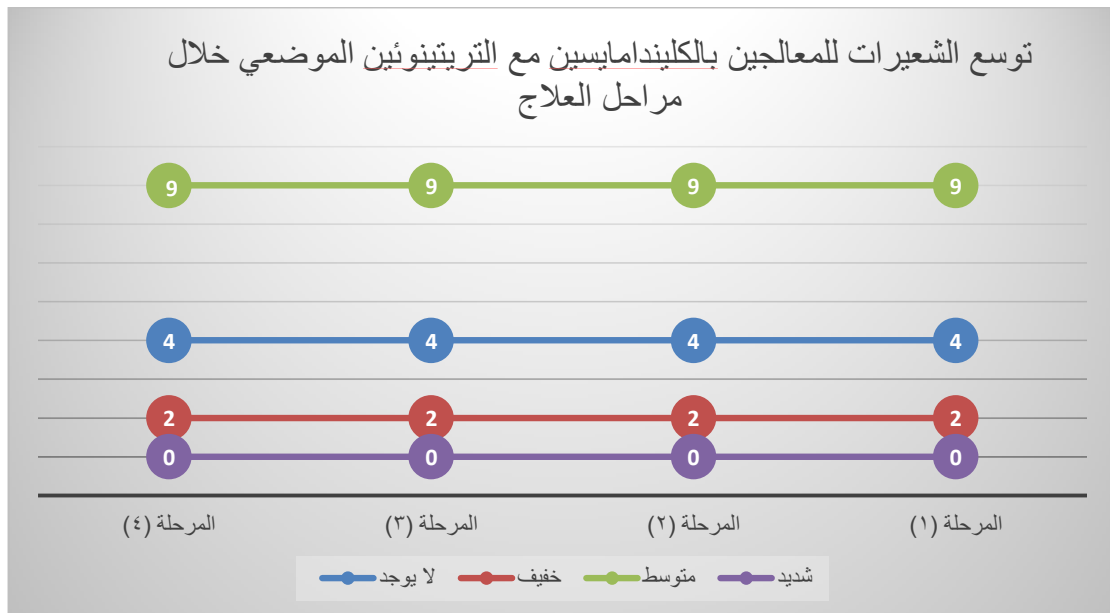


٤-دراسة مشعر توسع الشعريات:

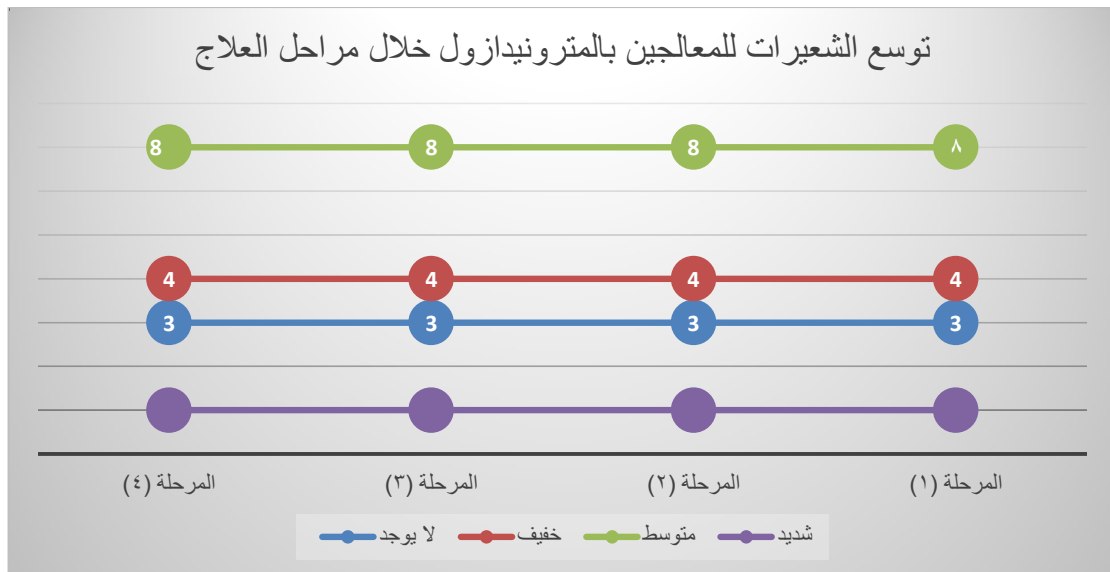
من المخططات التالية نجد الاستقرار بدرجة توسع الشعريات خلال مراحل العلاج الأربعة وذلك لدى المرضى المعالجين بالكليندامايسين مع التريتينوين الموضعي والمعالجين بالميترونيدازول أيضا.

جدول (١٨) يبين تغير درجة توسع الشعريات بحسب مراحل العلاج ونوع العلاج.

مراحل العلاج								توسع الشعيرات
المرحلة (1)		المرحلة (2)		المرحلة (3)		المرحلة (4)		
كليندا	ميتر	كليندا	ميتر	كليندا	ميتر	كليندا	ميتر	
4	3	4	3	4	3	4	3	
2	4	2	4	2	4	2	4	
9	8	9	8	9	8	9	8	
0	0	0	0	0	0	0	0	
15	15	15	15	15	15	15	15	



مخطط (١٦)



مخطط (١٧)

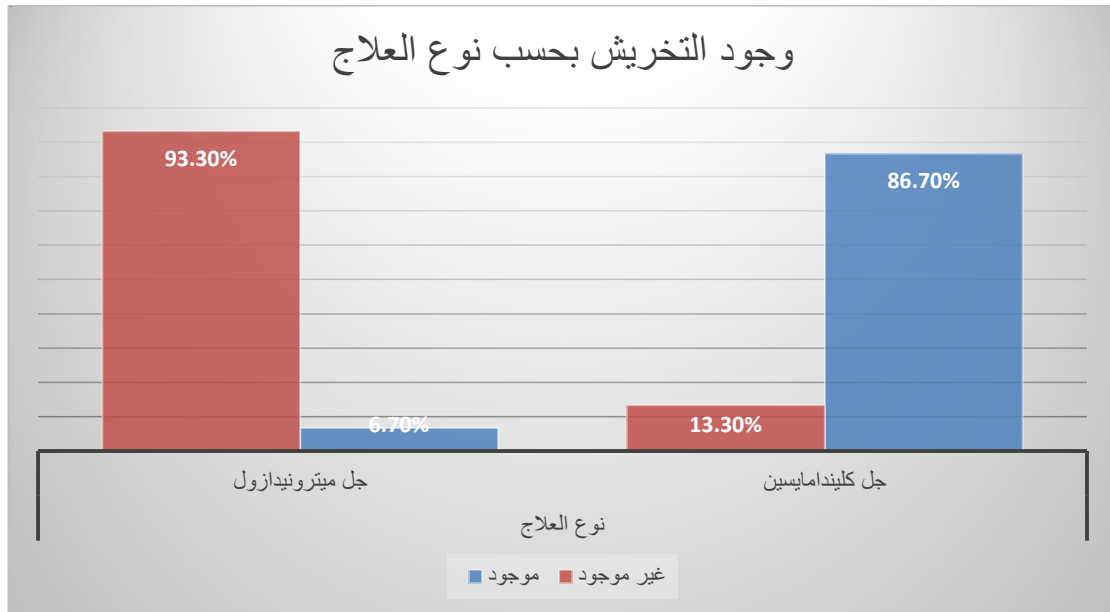
خامسا: دراسة التأثيرات الجانبية:

١- التخريش:

- يوجد علاقة بين التخريش ونوع العلاج وذلك بتطبيق اختبار Chi Square وبقيمة احتمالية (P-Value=0.000011) وهي أصغر من مستوى الدلالة /٠.٠٥/ ومن الجدول نلاحظ ان التخريش غير موجود بنسبة أكبر بكثير لدى المعالجين بالميترونيدازول مقارنة بالمعالجين بالكليندامايسين مع التريتينوين الموضعي.

جدول (١٩) يبين علاقة التخريش بنوع العلاج.

نوع العلاج				تخريش
الميترونيدازول		الكليندامايسين مع التريتينوئين الموضعي		
%6.7	1	%86.7	13	موجود
%93.3	14	%13.3	2	غير موجود
%100	15	%100	15	المجموع
يوجد علاقة بين التخريش ونوع العلاج				P-Value=0.000011



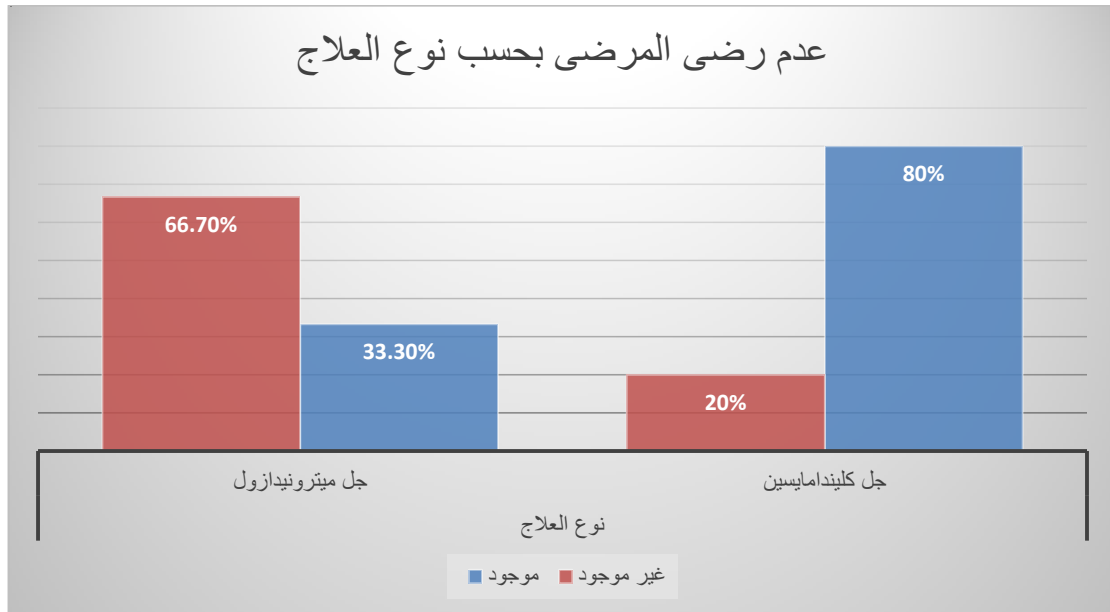
مخطط (١٨)

٢- عدم رضى المرضى:

يوجد علاقة بين عدم رضى المريض ونوع العلاج وذلك بتطبيق اختبار Chi Square وبقيمة احتمالية ($P\text{-Value}=0.010$) وهي أصغر من مستوى الدلالة /٠.٠٥/ حيث كان عدم الرضى نسبته أكبر لدى المعالين بهلام الكليندامايسين مع التريتينيون الموضعي.

جدول (٢٠) يبين علاقة عدم رضى المريض بنوع العلاج.

نوع العلاج				عدم رضى
الميترونيدازول		الكليندامايسين مع التريتينيون الموضعي		
33.3%	5	80%	12	موجود
66.7%	10	20%	3	غير موجود
100%	15	100%	15	المجموع
يوجد علاقة بين نوع العلاج وعدم رضى المريض				P-Value=0.010



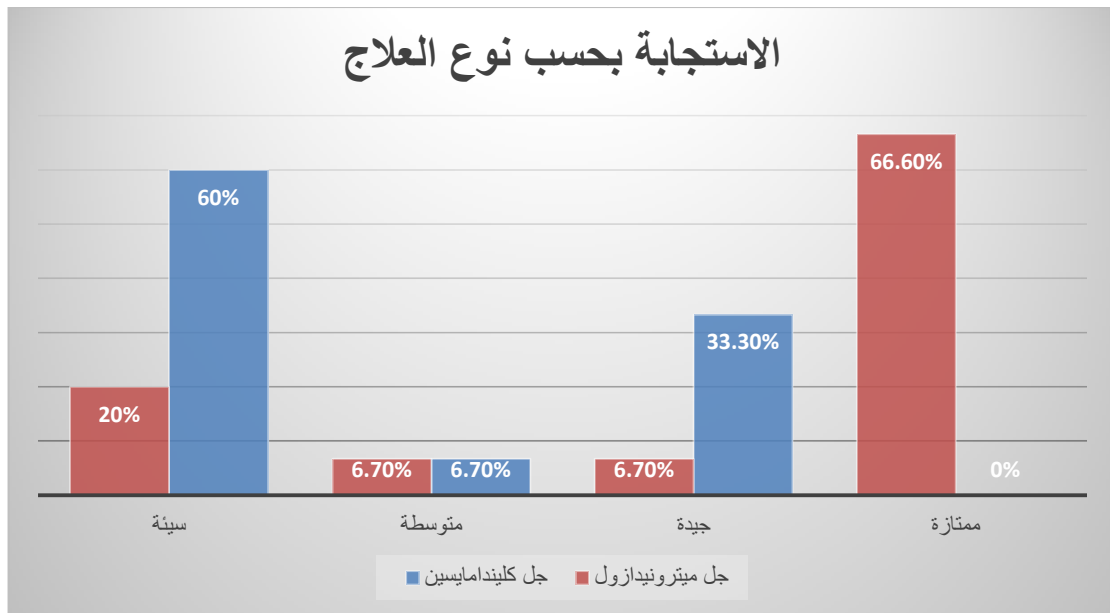
مخطط (١٩)

سادسا :دراسة علاقة معدل الإستجابة بنوع العلاج :

يوجد علاقة بين الاستجابة ونوع العلاج وذلك بتطبيق اختبار Chi Square وبقية احتمالية (P-Value=0.008) وهي أصغر من مستوى الدلالة /٠.٠٥/ ومن الواضح التحسن الأكبر هو للمرضى للمعالجين بالميترونيدازول كما في الجدول التالي:

جدول (٢١) يبين علاقة معدل الاستجابة بنوع العلاج.

نوع العلاج				الاستجابة
الميترونيدازول		الكليندامايسين مع التريتينوئين الموضعي		
%66.6	10	%0	0	ممتازة
%6.7	1	%33.3	5	جيدة
%6.7	1	%6.7	1	متوسطة
%20	3	%60	9	سيئة
%100	15	%100	15	المجموع
يوجد علاقة بين نتيجة العلاج ونوع العلاج				P-Value=0.008



مخطط (٢٠)

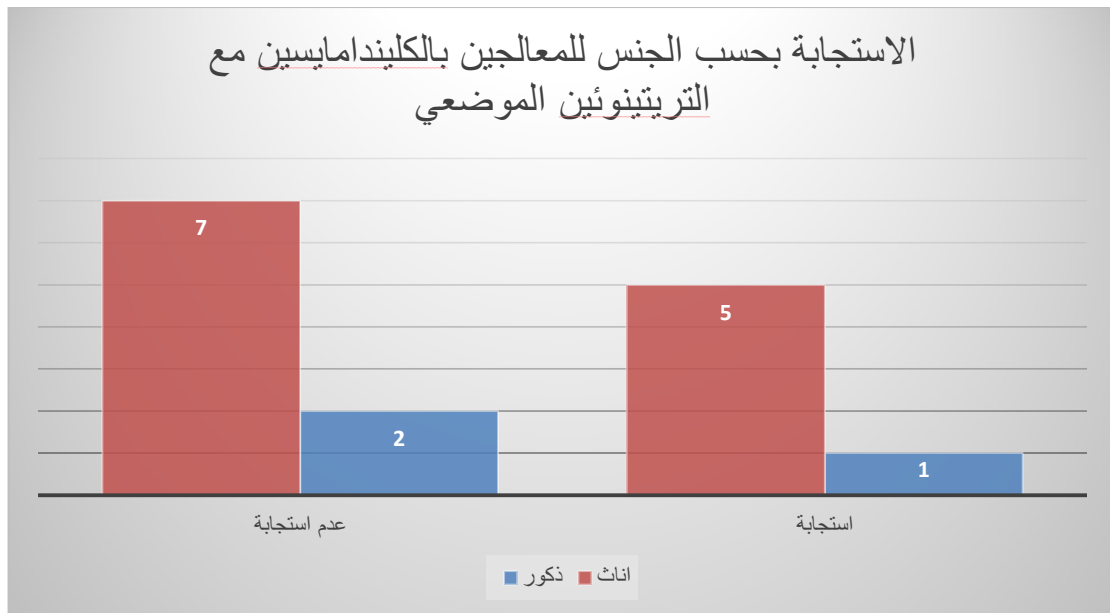
سابعاً: دراسة علاقة الاستجابة لهلام الكلندامايسين مع التريتينيونين
الموضعي مع المتغيرات المختلفة:

١- العلاقة مع الجنس :

بتطبيق اختبار Chi Square لم يكن هناك علاقة بين معدل
الإستجابة و جنس المريض حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$ كما في
الجدول التالي:

جدول (٢٢) يبين علاقة الاستجابة بالجنس للمعالجين باستخدام الكلندامايسين مع التريتينيونين الموضعي

النتيجة	P-Value	نتيجة العلاج			
		عدم استجابة	استجابة		
لا يوجد علاقة	0.792	2	1	ذكور	الجنس
		7	5	اناث	



مخطط (٢١)

٢- العلاقة مع العمر :

بتطبيق اختبار Chi Square لم يكن هناك علاقة بين معدل الإستجابة وعمر المريض حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$ كما في الجدول التالي:

جدول (٢٣) يبين علاقة الاستجابة بالعمر للمعالجين باستخدام الكليندامايسين مع التريتينوين الموضعي.

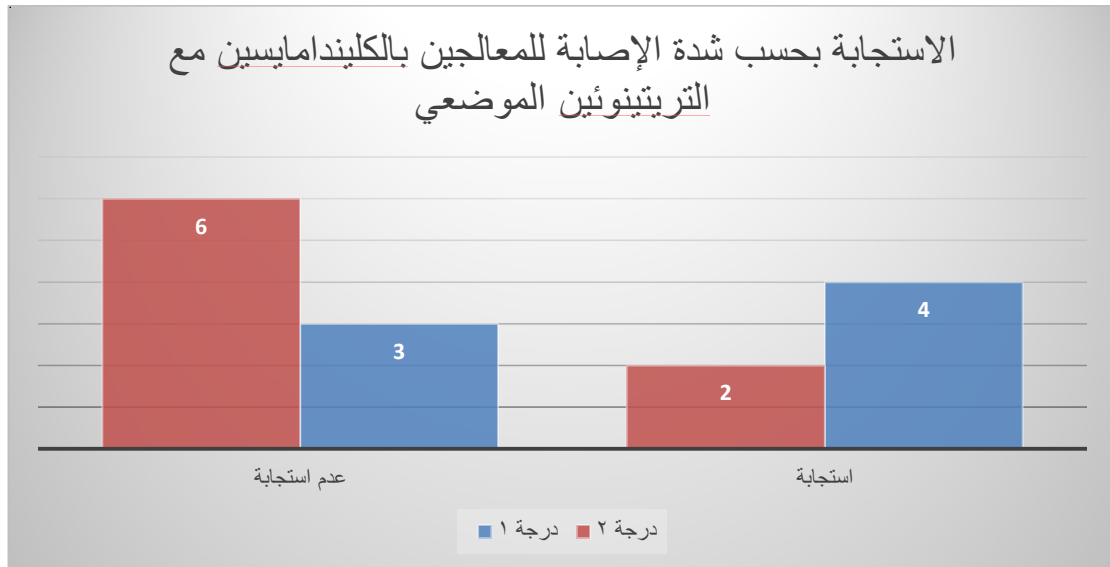
النتيجة	P-Value	نتيجة العلاج		العمر
		عدم استجابة	استجابة	
لا يوجد فروق معنوية	0.652	43 سنة	43.1 سنة	

٣- العلاقة مع شدة الإصابة:

بتطبيق اختبار Chi Square لم يكن هناك علاقة بين معدل الإستجابة وشدة الإصابة حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$ كما في الجدول التالي:

جدول (٢٤) يبين علاقة الاستجابة بشدة الإصابة للمعالجين باستخدام الكليندامايسين مع التريتينوين الموضعي.

النتيجة	P-Value	نتيجة العلاج		شدة الإصابة	
		عدم استجابة	استجابة		
لا يوجد علاقة	0.205	3	4	1	
		6	2	2	



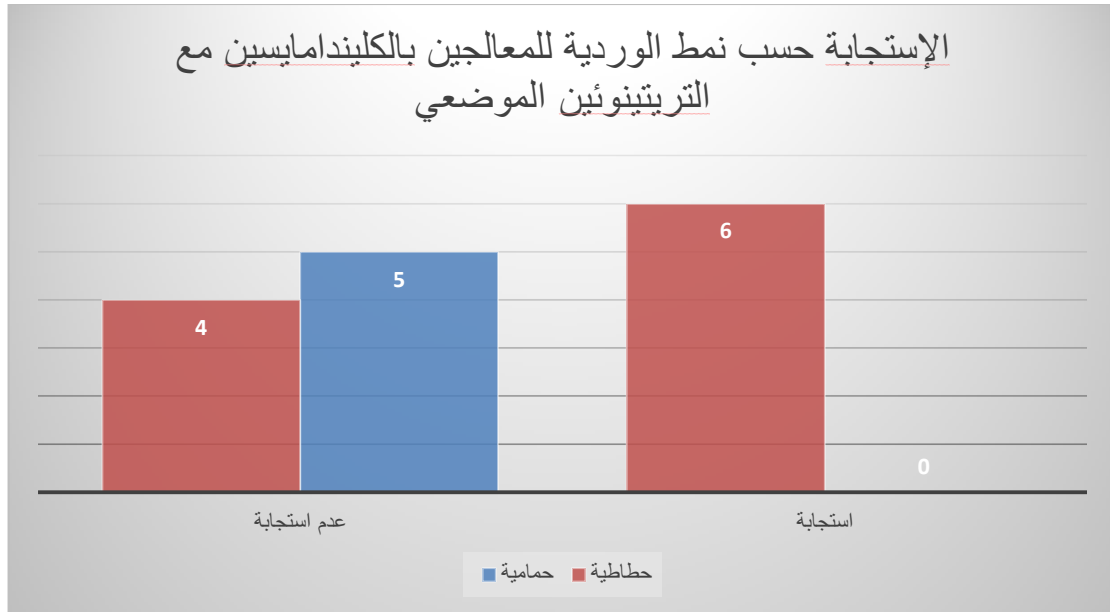
مخطط (٢٢)

٤- العلاقة مع نمط الوردية :

بتطبيق اختبار Chi Square كانت $P\text{-Value} > 0.05$ وبالتالي
يوجد علاقة بين الإستجابة ونمط الوردية حيث كانت الإستجابة أفضل
مع الوردية الحطاطية البثرية، كما في الجدول التالي:

جدول (٢٥) يبين علاقة الإستجابة بنمط الوردية للمعالجين بالكليد امايسين مع التريتينوين الموضعي

النتيجة	P-Value	نتيجة العلاج			
		عدم استجابة	استجابة		
يوجد علاقة	0.025	5	0	حمامي مع توسع الشعريات	نوع الوردية
		4	6	حطاطية بثرية	



مخطط (٢٣)

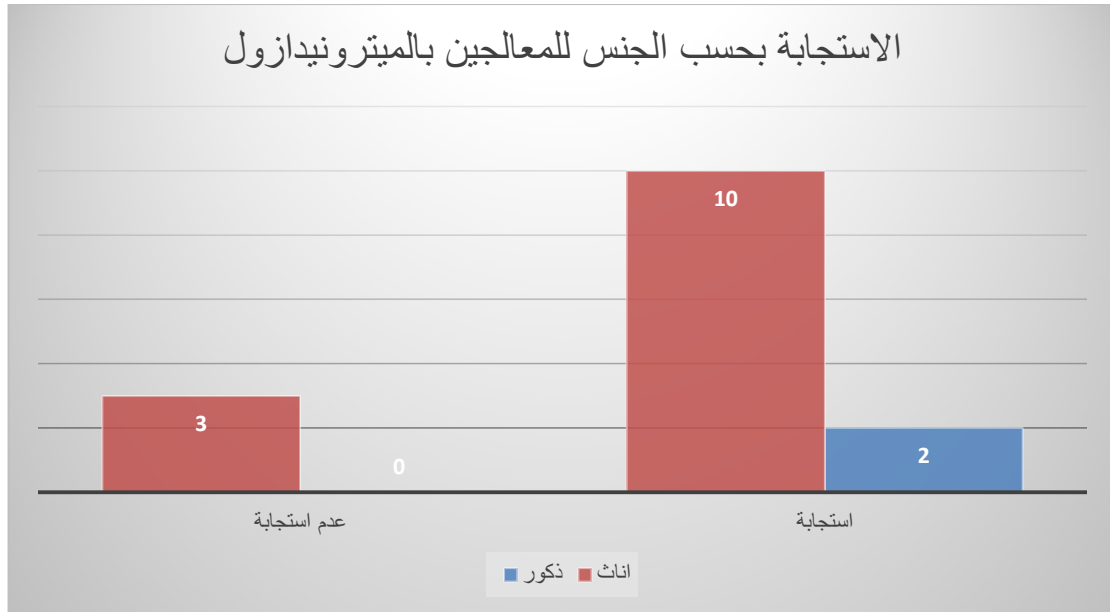
ثامنا: دراسة علاقة الإستجابة لهلام الميترونيدازول مع المتغيرات المختلفة:

١- العلاقة مع الجنس:

بتطبيق اختبار Chi Square لم يكن هناك علاقة بين معدل الإستجابة وجنس المريض حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$ كما في الجدول التالي:

جدول (٢٦) يبين علاقة الاستجابة بالجنس للمعالجين باستخدام الميترونيدازول.

النتيجة	P-Value	نتيجة العلاج			
		عدم استجابة	استجابة		
لا يوجد علاقة	0.448	0	2	ذكور	الجنس
		3	10	اناث	



مخطط (٢٤)

٢- العلاقة مع العمر :

بتطبيق اختبار Chi Square لم يكن هناك علاقة مع عمر المريض حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$ كما في الجدول التالي:

جدول (٢٧) يبين علاقة الاستجابة بالعمر للمعالجين باستخدام الميترونيدازول.

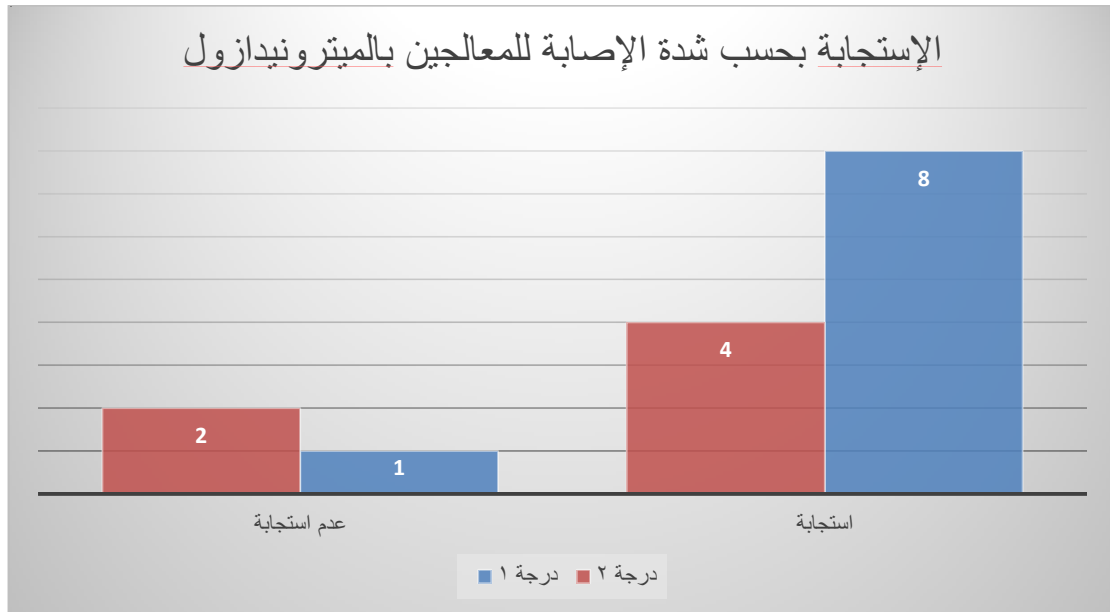
النتيجة	P-Value	نتيجة العلاج		العمر
		عدم استجابة	استجابة	
لا يوجد فروق معنوية	0.170	43.7 سنة	44.3 سنة	

٣- العلاقة مع شدة الإصابة :

بتطبيق اختبار Chi Square لا يوجد علاقة بين معدل الإستجابة وشدة الإصابة حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$ كما في الجدول التالي:

جدول (٢٨) يبين علاقة معدل الإستجابة وشدة الإصابة للمعالجين بالميترونيدازول

النتيجة	P-Value	نتيجة العلاج		شدة الإصابة
		عدم استجابة	استجابة	
لا يوجد علاقة	0.292	1	8	1
		2	4	2



مخطط (٢٥)

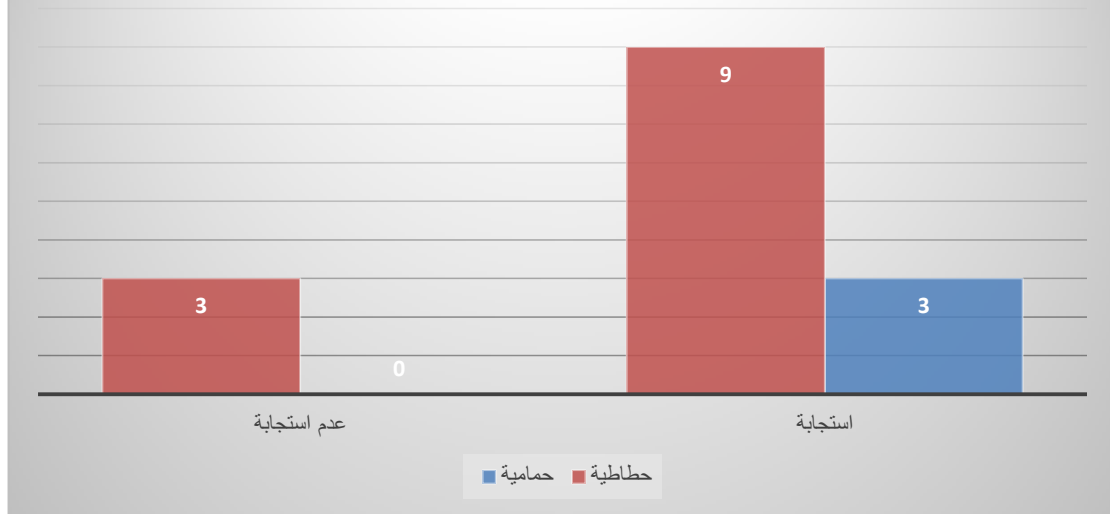
٤- العلاقة مع نمط الوردية :

بتطبيق اختبار Chi Square لم يكن هناك علاقة بين الإستجابة ونمط الوردية حيث كانت $P\text{-Value} < 0.05$ مما يقترح أن الميترونيديازول فعال لكلا النمطين كما في الجدول التالي:

جدول (٢٩) يبين العلاقة بين الإستجابة ونمط الوردية للمعالجين بالميترونيديازول

النتيجة	P-Value	نتيجة العلاج			
		عدم استجابة	استجابة		
لا يوجد علاقة	0.333	0	3	حمامي مع توسع الشعريات	نوع الوردية
		3	9	حطاطية بشرية	

الاستجابة بحسب نمط الوردية للمعالجين بالميترونيدازول



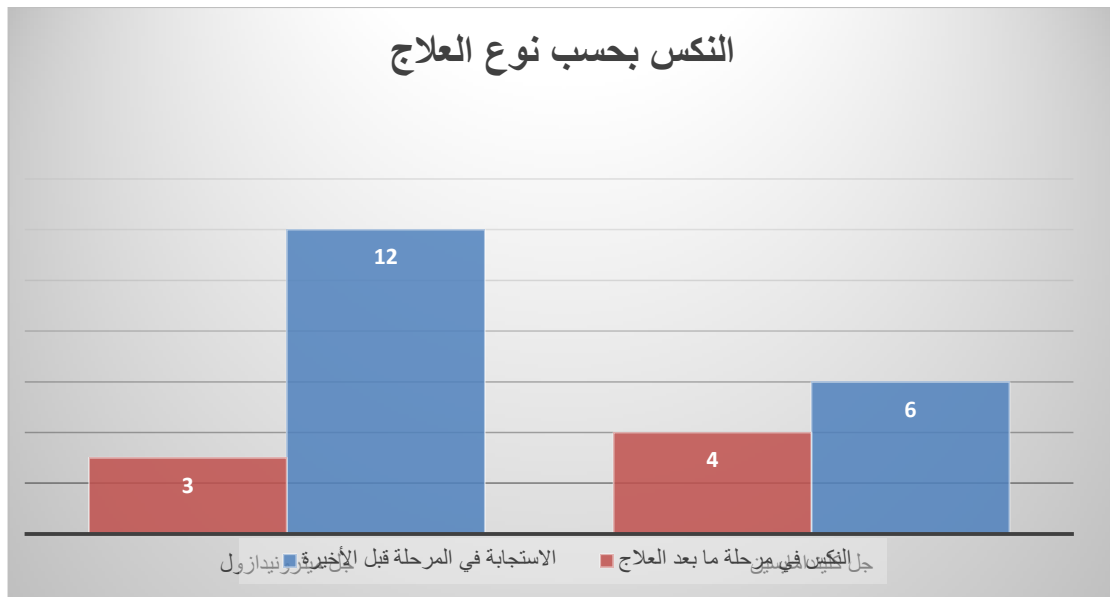
مخطط (٢٦)

تاسعا: دراسة النكس:

- تابعنا المرضى الذين حققوا استجابة في المرحلة الرابعة (بغض النظر عن درجة الإستجابة) لمدة شهر بعد إيقاف العلاج ، عدد المرضى الذين حققوا استجابة في مجموعة المشاركة ٦ مرضى نكس منهم ٤ مرضى ، في ين بلغ عدد المرضى الذين حققوا استجابة في مجموعة الميترونيدازول ١٢ مريض نكس منهم ٣ مرضى و بتطبيق اختبار Chi Square لم يكن هناك علاقة بين نوع العلاج والنكس، كما في الجدول التالي:

جدول (٣٠) يبين علاقة النكس مع نوع العلاج

نوع العلاج		
الميترونيدازول	كليندامايسين مع التريتينولين الموضعي	
12	6	الاستجابة في المرحلة قبل الأخيرة
3	4	النكس في مرحلة ما بعد العلاج
لا يوجد علاقة بين النكس ونوع العلاج		P-Value=0.087



مخطط (٢٧)

النتائج والمناقشة

- في دراستنا قارنا بين فعالية المشاركة العلاجية لهلام الكلدامايسين ١.٢% مع تريتينوئين موضعي ٠.٢٥% وفعالية هلام الميترونيديازول الموضعي كونه دواء مدرّس بشكل جيد ومعروف بفائدته في علاج الوردية .
- دخل الدراسة ٣٠ مريض مصابين بالوردية وتم تقسيمهم إلى مجموعتين ، الأولى تلقت علاج بهلام الميترونيديازول ٠.٧٥% والمجموعة الثانية تلقت علاج بهلام الكلدامايسين ١.٢% مع تريتينوئين موضعي ٠.٢٥% .
- أتم جميع المرضى الدراسة .
- بلغ متوسط العمر في المجموعة الأولى ٤٤ سنة ، وفي المجموعة الثانية ٤٣ سنة .
- توزع أفراد العينة إلى ذكور و إناث حيث كانت نسبة الذكور (١٦.٧%) مقابل (٨٣.٣%) للإناث، ففي المجموعة الأولى كانت نسبة الذكور (١٣.٣%) و الإناث (٨٦.٧%)، أما في المجموعة الثانية فقد بلغت نسبة الذكور (٢٠%) و الإناث (٨٠%) .
- درسنا نمطين من الوردية هما الحمامي مع توسع الشعريات و التي كانت نسبتها في المجموعة الأولى (٢٠%) مقابل (٣٣.٣%) في المجموعة الثانية ، والنمط الآخر هو الوردية الحطاطية البثرية التي كانت نسبتها (٨٠%) في المجموعة الأولى مقابل (٦٦.٧%) في المجموعة الثانية .
- شملت الدراسة مرضى الوردية من الدرجتين الخفيفة و المتوسطة ، كانت نسبة مرضى الدرجة الخفيفة (٦٠%) في المجموعة الأولى مقابل (٤٦.٧%) في المجموعة الثانية ، أما الدرجة المتوسطة فكانت

النسبة (٤٠%) في المجموعة الأولى مقابل (٥٣.٣%) في المجموعة الثانية .

- من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة وجدنا أنه لا يوجد فروق بين المجموعتين من حيث جنس المرضى ونمط الوردية وشدة المرض ، فقط كان الفرق بينهما من حيث العمر لكن عند استكمال الدراسة تبين أن لا علاقة بين الإستجابة العلاجية لأي من الدوائين مع العمر .
- درسنا فعالية العلاج من خلال ملاحظة تحسن المشعرات السريرية الأربعة للوردية (الحمامى ، الحطاطات ، البثرات و توسع الشعريات)، واعتبرنا أن الإستجابة الممتازة هي تحسن ٣ مشعرات أو أكثر ، الإستجابة الجيدة هي تحسن مشعرين أو أكثر ، الإستجابة المتوسطة هي تحسن مشعر واحد أو أكثر ، أما الإستجابة السيئة فهي عند عدم تحسن أي مشعر .
- بلغت نسبة المرضى الذين حققوا استجابة ممتازة (٦٦.٦%) في مجموعة الميترونيدازول مقابل (٠%) في مجموعة المشاركة ، أما الإستجابة الجيدة فكانت بنسبة (٦.٧%) في مجموعة الميترونيدازول مقابل (٣٣.٣%) في مجموعة المشاركة ، الإستجابة المتوسطة كانت بنسبة (٦.٧%) في كلا المجموعتين أما الإستجابة السيئة فكانت بنسبة (٢٠%) في مجموعة الميترونيدازول مقابل (٦٠%) في مجموعة المشاركة وبحساب قيمة P كانت (٠.٠٠٨) وهي أصغر من ٠.٠٥ وبالتالي يوجد علاقة بين نوع العلاج ومعدل الإستجابة ومن الملاحظ التحسن الأكبر كان لدى مجموعة الميترونيدازول .
- تفوق الميترونيدازول على المشاركة في علاج الحمامى في حين كانا متماثلين في علاج الحطاطات و البثرات ولم يؤثر أي منهما على توسع الشعريات .
- بدراسة علاقة الإستجابة مع المتغيرات المختلفة ، لم يكن هناك علاقة بين الإستجابة وبين أي من المتغيرات (العمر ، الجنس وشدة

الإصابة) بالنسبة للمجموعتين العلاجتين فقط كان هناك علاقة مع متغير (نمط الوردية) حيث كان الميترونيدازول فعال في علاج كلا النمطين أما مشاركة الكلندامايسين مع التريتينوين فكانت فعالة فقط في الوردية الحطاطية البثرية .

- بدراسة العلاقة بين نوع العلاج و التأثيرات الجانبية وجدنا أن نسبة (٦.٧%) في مجموعة الميترونيدازول حصل لديهم تخريش مقابل (٨٦.٧%) في مجموعة المشاركة وكانت قيمة $P(0.000011)$ وهي أصغر من ٠.٠٥ أي التخريش أعلى لدى مجموعة المشاركة .
- نسبة عدم رضى المرضى عن العلاج كانت (٣٣.٣%) في مجموعة الميترونيدازول مقابل (٨٠%) في مجموعة المشاركة ،كانت قيمة $P(0.010)$ وهي أصغر من ٠.٠٥ أي عدم الرضى كان أعلى لدى مجموعة المشاركة .
- بدراسة النكس لدى كل المرضى الذين حققوا استجابة في نهاية العلاج كانت النسبة (٢٥%) في مجموعة الميترونيدازول ، مقابل (٦٦.٧%) في مجموعة المشاركة ، وكانت قيمة $P(0.08)$ وهي أكبر من ٠.٠٥ أي لم يكن هناك علاقة بين نوع العلاج والنكس .

الخلاصة

- مشاركة الكلندامايسين ١.٢% مع التريتينوين الموضعي ٠.٠٢٥% كانت مماثلة للميترونيدازول في علاج الحطاطات والبثرات ، وتفوق الميترونيدازول في علاج الحمى ، وكلاهما لم يؤثر على توسع الشعريات ، وبالتالي يمكن استخدام هلام الكلندامايسين ١.٢% مع التريتينوين الموضعي ٠.٠٢٥% كعلاج بديل للميترونيدازول في علاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة و المتوسطة .

المقارنة مع الدراسات العالمية

سنقارن مع الدراسة المرجعية هي بعنوان (١٦٩)

Clindamycin Phosphate 1.2% and Tretinoin 0.025% Gel for Rosacea: Summary of a Placebo-Controlled, Double-Blind Trial

Scott A. Freeman MS PA-C,^a Summer D. Moon BS,^b and James M. Spencer MD MS^{a,c}

دراستنا	الدراسة المرجعية	ناحية المقارنة
دراسة مقارنة تجريبية عشوائية مستقبلية	دراسة سريرية تجريبية ثنائية التعمية مضبوطة بشاهد	نوع الدراسة
مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق	الولايات المتحدة الأمريكية	مكان الدراسة
٢٠١٨	٢٠١٢	سنة الدراسة
٣٠ مريض	٣٠ مريض	عدد المرضى
٣ أشهر للعلاج ثم شهر لمراقبة النكس	٣ أشهر للعلاج	مدة الدراسة
مشاركة كليندامايسين ١.٢% مع تريتينوين موضعي ٠.٠٢٥% مقابل ميترونيدازول ٠.٧٥%	مشاركة كليندامايسين ١.٢% مع تريتينوين موضعي ٠.٠٢٥% مقابل الدواء الغفل	ذراعي المقارنة
تمثل الدوائن في علاج الحطاطات والبثرات ، في حين تفوق الميترونيدازول في علاج الحمamy ، ولم يكن أي منهما فعالاً في علاج توسع الشعريات	تفوقت المشاركة على الدواء الغفل في علاج الحطاطات والبثرات ، زادت الحمamy بشكل بسيط في كلا المجموعتين عن التقييم القاعدي ، ولم يكن هناك أي تأثير على توسع الشعريات	النتائج
تخريش بنسبة ٨٦.٧% وعدم رضى بنسبة ٨٠% في مجموع المشاركة مقابل تخريش بنسبة ٦.٧% وعدم رضى بنسبة ٣٣.٣% في مجموعة الميترونيدازول	لم يكن التخريش من الآثار الجانبية الملاحظة لدى مجموعة العلاج	التأثيرات الجانبية
نسبة النكس ٦٦.٧% في مجموعة المشاركة مقابل ٢٥% في مجموعة الميترونيدازول	لم يدرس النكس .	النكس

التوصيات والمقترحات

- استخدام مشاركة الكلندامايسين ١.٢ % مع التريتنوئين الموضعي ٠.٠٢٥% لعلاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة و المتوسطة .
- مشاركة العلاج المدروس مع الصادات الجهازية للحالات الشديدة من الوردية الحطاطية البثرية
- اجراء دراسات على عدد أكبر من المرضى .
- اجراء دراسات بمدة علاج أطول من ٦ أشهر ومراقبة تأثير ذلك على الإستجابة والنكس .

المراجع

1. Tow AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part 1. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol 2015;72:749-58.
2. *Frank C. Powell and Slona NI Raghallaigh*. Rosacea and Related Disorders. Bologna Dermatology 4th edition, 2018;(1):604-614.
3. Powell FC. Rosacea: Diagnosis and Management. New York: Informa Healthcare USA; 2009.
4. Cribier B. Medical history of the representation of rosacea in the 19th century. J Am Acad Dermatol 2013;69:S2-4.
5. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584-7.
6. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol 2013;69:S27-35.
7. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol 1989;69:419-23.
8. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage J Am Acad Dermatol 2010;63:33-9.
9. Alexis AF. Rosacea in patients with skin of color: uncommon but not rare. Cutis 2010;86:60-2.
10. Spoddlin J, Voegel JJ, Jic SS et al. A study of the epidemiology of rosacea. Br J Dermatol 2012;167:598-605.

11. Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S et al.
Epidemiologic aspects of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005;53: 918-9.
12. Berg M, Liden S. An epidemiological study of
rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-23.
13. Léoni S, Mesplié N, Aitali F, et al. Metronidazole:
alternative treatment for ocular and cutaneous
rosacea in the pediatric population. *J Fr
Ophtalmol* 2011;34:703–10. Tan J. Acne and rosacea.
Dermatol Ther. 2017;7:43-52.
14. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and rosacea .
Dermatol Ther .2017;7:43-52.
15. Guzman-Sanchez DA, Ishiuchi Y, Patel T, et al.
Enhanced blood flow and sensitivity to noxious heat
stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad
Dermatol* 2007;57:800–5.
16. Goma AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J.
Lymphangiogenesis and angiogenesis in
nonphymatous rosacea. *J Cutan Pathol*
2007;34:748–53.
17. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging
and rosacea. *Acta Derm Venereol (Stockh)*
1999;79:460–1.
18. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al.
Clinical cellular, and molecular aspects in the
pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp
Proc* 2011;15: 2–11.
19. Sulk M, Seeliger S, Aubert J, et al. Distribution and
expression of non neuronal transient receptor
potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest
Dermatol*. 2012;132(4):1253-1262.

20. Early S, Vanilloid and melastatin transient receptor potential channels in vascular smooth muscle. *Microcirculation*.2010;17(4):237-249.
21. Campbell TM, Neems R, Moore J. Sever exacerbation of rosacea induced by cinnamon supplements. *J Drugs Dermatol*.2008;7(6): 8-10.
22. Yamasaki K, Gallo RL, Li G, et al. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*.2009;55(2):77-81.
23. Ballaun C, Weninger W, Uthman A, et al. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol*1995;104:7–10.
24. Wlaschek M, Briviba K, Stricklin GP, et al. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of nterstitial collagenase. *J Invest Dermatol*1995;104:194–8.
25. Bae YI, Yun SJ, Lee JB et al. Clinical evaluation of 168 korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol* 2009;21:243-9.
26. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:33–9.
27. Logan RA, Griffiths WAD. Climatic factors and rosacea. In: Marks R, Plewig G, eds. *Acne and Related Disorders*. London: Martin Dunitz, 1989:311-16.
28. Yamasaki K, Di Nardo A, Barden A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13:975–80.

29. Viera ac, Mannis MJ, Ocular rosacea common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6 Suppl. 1);S36-41.
30. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol*1993;28:443–8.
31. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: A case-control study using a standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993;128: 650–9.
32. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, et al. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:441–4.
33. Lacey N, NI Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites– commensals,parasites or mutualistic organisms? *Dermatology*2011;222:128–30.
34. Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. *Vet Dermatol.* 2014;25(5):427-e65.
35. Gold LS, Kircik L, Fowler J, et al. Efficacy and safety of Ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of tow randomized double – blind vehicle controlled pivotal studies . *J Drugs Dermatol* 2014;13:316-23.
36. Antille C, Saurat JH, Lubbe J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2004;140:457-60.

37. Lee SH, Chun YS, Kim JH, et al. The relationship between demodex and ocular discomfort. Invest ophthalmol Vis Sci . 2010;51:2906-11.
38. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite- related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol 2007;157:474–81.
39. Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol 2013;69:1025-32.
40. Jørgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, et al. Rosacea is associated with *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017 May 23;doi:10.1111/jdv.14352.
41. Camilo D, Chris J et al. "Rosacea : A cutaneous Marker of Helicobacter pylori infection ? Results of a pilot study." Acta Dermato-venereologica 2003;83.4:282-286.
42. Szlachcic A, Sliwowski Z et al. Helicobacter pylori and its eradication in rosacea. J Physiol pharmacol 1999;50: 777-86.
43. Weinstock LB, Steinhoff M. Rosacea and the small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaxin. J Am Acad Dermatol 2013;68:875-6.
44. Dirshka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. Br J Dermatol 2004;150:1136–41.
45. Dahl MV. Pathogenesis of rosacea. Adv Dermatol 2001;17:29–45.
46. NI Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, et al. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in

- papulopustular rosacea. Br J Dermatol 2012;166:279–87.
47. NI Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. Br J Dermatol 2014;117:259–66.
 48. Jackson JM, Knuckles M, Minni JP et al. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;8:529-538.
 49. Scheinfeld N, Berk T. A review of the diagnosis and treatment of rosacea. Postgrad Med.2010;122:139-143.
 50. Tan J, Blume-Peytavi U, Ortonne JP, et al. An observational cross-sectional survey of rosacea: clinical associations and progression between subtypes. Br J Dermatol.2013;169(3):555-562.
 51. Helfrich YR, Maier LE, Cui Y, et al. Clinical, histologic, and molecular analysis of differences between erythematotelangiectatic rosacea and telangiectatic photoaging. JAMA Dermatol 2015;151:825–36.
 52. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne and Rosacea Society on the management of rosacea , part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. Cutis. 2013;92(5):234-240.
 53. *Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. J Am Acad Dermatol. 2004;51:499-512.*
 54. Goldgar C, Keahey DJ, Houchins J. Treatment options for acne rosacea. Am Fam physician . 2009;80(5):461-468.
 55. Roberts JO, Ward CM. Rhinophyma. J R Soc Med 1985;78:678–81.

56. *Frank C. Powell*, Rosacea. Rook textbook of dermatology 9E 2016 4 VOLUM
57. Gubisch W, Das Otophym –Eine Raritat. HNO 1983, 31:56-8.
58. Webster G, Schaller M, Ocular rosacea: a dermatologic perspective. J Am Acad Dermatol 2013;69(Suppl 1):S42-3.
59. Vieira AC, Hofling-Lima AL, Mannis MJ. Ocular rosacea-a review. Arq Bras Oftalmol. 2012;75:363-396.
60. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow up. Ophthalmology.1997;104:1863-1867.
61. Gudmundsen KJ, O'Donnel BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. J Am Dermatol 1992;26: 211-4.
62. Karaman Erdur S, Eliacik M, Kocabora MS, Balevi A, Demirci G, Ozsutcu M, Gulkilik G, Aras C. Tear osmolarity and tear film parameters in patients with ocular rosacea . Eye contact lens .2015 Epub ahead of print.
63. De Marchi SU, Cecchin E, De Marchi S. Ocular rosacea: an underdiagnosed cause of relapsing conjunctivitis- blepharitis in the elderly. BMJ Case Rep.2014;2014 pii:bcr201420546.
64. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z. Interventions for rosacea: abridged updated Cochrane review including GRADE assessment. Br J Dermatol 2015;173:651-62.
65. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. J Investing Dermatol Symp proc. 2011;15(1):33-39.

66. Holmes AD, Steinhof M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. *Exp Dermatol* 2017;26:659-67.
67. Drake L. Hot sauce, wine and tomatoes cause flare-ups, survey finds rosacea. *Org.*[Accessed June 7,2017].
68. Scheman A, Rakowski EM, Chou V, Chhatiwala A, Ross J, Jacob SE. Balsam of peru: past and future. *Dermatitis* 2013;24(4):153-160.
69. Aroni K, Tsagroni E, Lazaris AC et al. Rosacea: a clinicopathological approach. *Dermatology* 2004;209:177-82.
70. Powell FC. The histoathology of rosacea: 'Where is the beef?' *Dermatology* 2004;209:173-4.
71. Aroni K, Tsagroni E, Kavantzias N et al. A study of the pathogenesis of rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. *Arch Dermatol Res* 2008; 300: 125-31.
72. Ramelet AA, Perroulaz G. Rosacea: etude histopathologique de 75 cas. *Ann Dermatol venereal* 1988; 115:801-6.
73. Marks R, Harcourt-Webster J: Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 100:683, 1969.
74. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, Baldwin H, Chang ALS. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J AM Acad Dermatol.* 2018;78(1):156-166.
75. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol.* 2017;9(1):e1361574.

76. Spoendlin J, Bichsel F, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. The association between psychiatric diseases, psychotropic drugs and the risk of incident rosacea. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):878-883.
77. Hua TC ,et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):308-9.
78. Haber R, EL Gemayel M. Comorbidities in rosacea: a systematic review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):786-792.
79. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Exploring the association between rosacea and Parkinson disease: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Neurol*. 2016;73:529-534.
80. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Ann Neurol*. 2016;79:921-928.
81. Egeberg A, Ashina M, Gaist D, Gislason GH, Thyssen JP. Prevalence and risk of migraine in patients with rosacea: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):454-458.
82. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):399-406.
83. W-Q Li, M Zhang, F W Danby, J Han, AA Qureshi. Personal history of rosacea and risk of incident cancer among women in the US. *Br J Cancer*. 2015 Jul 28; 113(3):520-523.

84. Spoendlin J, Karatas G et al. Rosacea in patients with ulcerative colitis and crohn disease: a population –based case control study. 2016;22(3):680-687.
85. Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea . 2nd ed . Berlin:Springer-verlag;1993.
86. Veraldi S, Maria CH et al . "Morbihan syndrome". Indian dermatology online journal 2013;4.2:122.
87. Ohata C, Saruban H,Ikegami R. Granulomatous rosacea affecting the lacrimal and salivary glands . Arch Dermatol 2004;140: 240-2.
88. Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers and photoprotectants. Cutis 2005;75:17–21.
89. Del Rosso JQ, Baum EW. Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review. J Clin Aesthet Dermatol 2008;1:20–5.
90. Powell FC. Rosacea. N Eng J Med 2005;352:793–803.
91. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2004;50:907–12.
92. Fowler J, Jr,Jackson M, Moor A, et al.Efficacy and safety of once –daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to sever facial erythema of rosacea : results of randomized, double-blind , and vehicle- controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol.2013;12(6): 650-656.

93. Shanler SD, Ondo AL. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective α_1 adrenergic receptor agonist, Oxymetazoline, J Am Acad Dermatol. 2008;58(2):AB9 P400.
94. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea : what is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? J Am Acad Dermatol. 2013;69(6 suppl 1):s44-s56.
95. Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea :results of a 1-year open-label study. J Drugs Dermatol.2014;13(1):56-61.
96. Routt ET, Levitt JO. Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33% .J Am Acad Dermatol.2014;70(2):e37-e38.
97. Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Baranska-Rybak W, Berth- Jones J, Schaubert J, et al. Ivermectin phase III study group maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream :36-week extension of the ATTRACT randomized study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:829-36.
98. Chang BP, Kurian A, Barankin B. Rosacea : an update on medical therapies. Skin therapy Lett 2014;19:1-4.
99. Tanghetti E, Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, Webster G, Eichenfield LF, et al. American Acne and Rosacea Society Consensus recommendations from the American acne and rosacea society on the management of rosacea , part 4 : a status report on physical modalities and devices. Cutis 2014;93:71-6

100. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea . *Dermatology* .2015;230:299-301.
101. Faghihi G, Khosravani P, Nilforoushzadeh MA, Hosseini SM, Assaf F, Zeinali N, et al. Dapsone gel in the treatment of papulopustular rosacea: a double-blind randomized clinical trial. *J Drugs Dermatol* 2015;14:602-6.
102. Tow AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea : part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:761-70.
103. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol* 1994;130:319-324.
104. Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler p. Comparison of anti inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. *Drug Dermatol*. 2008;7:573-576.
105. Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Tow randomized phase III clinical trial evaluating anti inflammatory dose doxycycline (40 mg doxycycline ,USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*.2007;56(5):791-802.
106. van der Linden MMD, van Ratingen AR, van Rappard DC, et al. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: a randomized single-blinded, non inferiority trial,

- comparing efficacy and safety. *Br J Dermatol* 2017;176:1465–74.
107. Asia Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane CL, Humphrey S, et al. Canadian clinical practice guidelines for rosacea. *J Cutan Med Surg* 2016;20:432-45.
 108. Sbidian E, Vicaut E, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dreno B, et al. A randomized-control trial of oral low-dose isotretinoin for difficult to treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol* 2016;136: 1124-9.10.1016.
 109. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(5 pt 1):775-777.
 110. Park H, Del Rosso JQ. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. *Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4:54-61.
 111. Kassir R, Gilbreath J, Sajjadian A. Combination surgical excision and fractional carbon dioxide laser for treatment of rhinophyma. *World J Plast Surg*. 2012;1:36-40.
 112. Arman A, Demirseren DD, Takmaz T. Treatment of ocular rosacea: comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline. *Int J Ophthalmol*. 2015;8: 544-549.
 113. Maroon JC, Bost JW. Omega-3 fatty acids(fish oil) as an anti inflammatory :An alternative to nonsteroidal anti inflammatory drugs for discogenic pain. *Surg Neurol*. 2006;65(4):326-331.
 114. Bhargava R, Kumar P, Kumr M, Mehra N, Mishra A. Arandomized controlled trial of omega-3 fatty acids in dry eye syndrome . *Int J Ophthalmol*.2013;6:(6):811-816.

115. Oge LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: diagnosis and treatment . Am Fam Physician. 2015;92:187-196.
116. Sneddon I. Perioral dermatitis. Br J Dermatol .1972;87:430-4.
117. Kanelleas A, Berth-Jones J. Perioral dermatitis. In:Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J,Coulson I, editors. Treatment of skin diseases: Comprehensive Therapeutic Strategies. 3rd ed.Philadelphia: Saunders-Elsevier;2010. Pp. 547-90.
118. Jansen T, Melnick BC, Schadendorf D. Steroid-induced periorificial dermatitis in children – clinical features and response to azelaic acid. Pediatr Dermatol.2010;27:137-142.
119. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. Clin Dermatol 2014;32:24-34.
120. Lee GL, Zirwas MJ, Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis : Controversies and review of management and treatment . Dermatol Clin 2015;33:447-55.
121. Guin JD. Complications of topical hydrocortisone . J Am Acad Dermatol 1981;4:417-22.
122. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effect of inhaled corticosteroids in asthmatic children : influence of drug, dose , age and device. Allergy 2001;56:944-8.
123. Ramelet AA, Delacretaz J. Histopathological study of perioral dermatitis. Dermatologica 1981;163:361-9.
124. Cotterill JA. Perioral dermatitis . Br J Dermatol 1979;101:259-62.

125. Velangi SS, Humphreys F, Beveridge GW.
Periocular dermatitis associated with prolonged use of a steroid eye ointment. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:297-8.
126. Wilkinson DS, Kirton V, Wilkinson JD. Perioral dermatitis : a 12-year review. *Br J Dermatol* 1979 ;101:245-57.
127. Macdonald A, Feiwel M, Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972;87:315-19.
128. Gupta A. Perioral dermatitis . In: Williams H,Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Nadir L, Rzany B, editors. *Evidence-Based Dermatology*. 2nd ed. Malden, Massachusetts: Blackwell publishing;2008. Pp.111-110.
129. Warner MR, Camisa C. Topical corticosteroids.In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 2nd ed. Philadelphia:Saunders-Elsevier;2007.pp.606-10.
130. Ljubojevic S, Basta-Juzbasic A, Lipozencic J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:121–6.
131. Rathi SK, Kumrah L. Topical corticosteroid- induced rosacea- like dermatitis: a clinical study of 110 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:42-6.
132. Rappaport MJ, Rappaport V. The red skin syndromes: corticosteroid addiction and withdrawal. *Expert Rev Dermatol*. 2006;1(4):547-561.
133. Egan CA, Rallis TM, Meadows KP et al. Rosacea induced by beclomethasone dipropionate spray. *Int J Dermatol* 1999;38:133-4.

134. Hameed AF. Steroid dermatitis resembling rosacea : a clinical evaluation of 75 patients. *ISRN Dermatol* 2013; Article ID 491376.
135. Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(Suppl. 1):S85-6.
136. Chen AYY, Zirwas MJ. Steroid- induced rosacea-like dermatitis: case report and review of the literature. *Cutis*. 2009;83: 198-204.
137. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid – induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:995-8.
138. Lee DH, Li K, Suh DH. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroid – induced rosacea: an 8-week split-face clinical trial. *Br J Dermatol* 2008;158:1069-76.
139. Bernard LA, Cunningham BB, AL-Suwaidan S, et al. A rosacea- like granulomatous eruption in a patient using tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003;139:229-31.
140. Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans *Dermatology* 1994;188:251–4.
141. Ferahbas A, Utas S, Mistik S, Uksal U, Peker D. Rosacea fulminans in pregnancy: case report and review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:141–4.
142. Kim TG, Noh SM, Do JE, Lee MG, Oh SH. Rosacea fulminans with ocular involvement. *Br J Dermatol* 2010;163:877–9.

143. Massa M. C., Daniel Su W.P. Pyoderma faciale: a clinical study of twenty-nine patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* . 1982;6(1):84-91.
144. D'Erme A. M., Boca A., Sabau M., et al. Successful treatment of rosacea fulminans in a 59 year old woman with macrolide antibiotics and prednisone . *International Journal of Dermatology*. 2016;55(8):e470-e472.
145. Veraldi S, Scarabrilli G, Rizzitelli G, et al. Treatment of rosacea fulminans with isotretinoin and topical Betamethasone dipropionate. *Eur J Dermatol* 1996;6:94-6.
146. Jansen T, Plewing G, Kligman A.M. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. *Dermatology*. 1994;188(4):251-254.
147. Thielitz A, Gollnick H. Rosacea. *Hautartzt*. 2011;62(11):820-827.
148. Fuentelsaz V , Ara M, Corredera C, et al. Rosacea fulminans in pregnancy : successful treatment with azithromycin. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011;36(6):674-676.
149. Bormann G, Gaber G, Fischer M, et al. Dapsone in rosacea fulminans . *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2001;15:465-467.
150. Neri I, Raone B, Dondi A, Misciali C, Patrizi A. Should idiopathic facial aseptic granuloma be

- considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol* 2013;30:109–11.
151. Gonzalez Rodriguez AJ, Jorda Cuevas E. Idiopathic facial aseptic granuloma *Clin Exp Dermatol* 2015;40:298–300.
 152. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologica Basica. 3. Sao Paulo: Artes Medicas; 2003.pp. 396-397.
 153. Kim YJ, Shin JW, Lee JS, et al. Childhood granulomatous periorificial dermatitis. *Ann Dermatol*. 2011;23:386-388.
 154. Lee WJ, Yang JH, Lee MW, et al. A case of childhood granulomatous periorificial dermatitis . *Korean J Dermatol*. 2008;46:1570-1572.
 155. Urbatsch AJ, Frieden I, Williams ML, et al. Extrafacial and generalized granulomatous periorificial dermatitis. *Arch Dermatol*.2002;138:1354-1358.
 156. Knautz MA, Leshner JL. Childhood granulomatous periorificial dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1996;13:131–4.
 157. Elder D, Elenitsas R, Johnson B, Jr, et al. Histopathologia da pele de lever: manual e atlas. 10. Sao Paulo: Manole; 2009.pp.438-439.
 158. Kim MS, Kim BS, Koh WS, et al.A case of childhood granulomatous perioral dermatitis . *Korean J Dermatol*.2003;38:526-529.
 159. Misago N, Nakafusa J, Narisawa Y. childhood granulomatous periorificial dermatitis: lupus miliaris

- disseminates faciei in children ? J Eur Acad Dermatol Venerol 2005;19 :470-3.
160. Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. Pediatr Dermatol. 1992;9:22-26.
 161. Gupta AK, Chaudhry M."Topical metronidazol for rosacea". Skin therapy letter 2002,7.1:1-3.
 162. Metronidazol cream 1%(Noritate, Dermik). Physicians' Desk Reference. Medical Economics Company ,Inc, Montvale, NJ, USA.(2000)pp.954-955
 163. Clindamycin (topical), in Drug Information for the Health Care Professional (USP DI). Englewood, CO, Micromedex, 2000, p 930.
 164. Czernielewski J, Michel S. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol.2001;15(suppl 3):5-12.
 165. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. Am J Clin Dermatol. 2008;9:369-381.
 166. Tenaud I,Khammari A, Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions. Exp Dermatol. 2007;16:500-506.
 167. Griffiths CEM, Finkel IJ, Tranfaglia MG, et al. An in- vivo experimental model for topical retinoid effects on human skin. Br J Dermatol . 1993;29:389-99.

168. Kircik LH. Safety and efficacy evaluation of tretinoin cream 0.02% for the reduction of photodamage: a pilot study . J Drugs Dermatol. 2012;11(1): 83-90.
169. Freeman SA, Moon SD, Spencer JM. Clindamycin phosphate 1.2% and tretinoin 0.025% gel for rosacea: summary of placebo- controlled, double – blind trail. J Drugs Dermatol. 2012 Dec;11(12):1410-4.