الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كليّة الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين فعالية الميترونيدازول الموضعي ٠.٧٥٪ مقابل العلاج الموضعي التشاركي بين البنزويل بيروكسيد ٥٪ والاريثرومايسين ٣٪ في علاج العد الوردي

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

أعد في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعداد الطالبة:

لُمى عامر زهر الدين

برئاسة:

أ.م.د كندة الشوا

بإشراف:

أ.م.د أيهم بدران

٢٠٢٣ م

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
الملخص	١
أولاً: مقدمة البحث	٢
ثانياً: المشكلة البحثية	٢
ثالثاً: التساؤلات	٢
رابعاً: هدف الدراسة	٣
خامساً: أهمية البحث	٣
سادساً: مناهج البحث وأدواته	٣
سابعاً: الدراسات العالمية المرجعية	٥
أولاً: الدراسة النظرية	٨
١- الوردية Rosacea	٩
١-١- التعريف	٩
١-٢- الوبائيات	٩
١-٣- الفيزيولوجيا المرضية	٩
١-٣-١- المناعة	١٠
١-٣-٢- الأخماج	١١
١-٣-٣- سوء التنظيم الوعائي العصبي	١٤
١-٣-٤- العوامل البيئية	١٦
١-٤- التظاهرات السريرية	١٨
١-٤-١- المظاهر التشخيصية	١٩
١-٤-٢- المظاهر الكبرى	١٩
١-٤-٣- المظاهر الصغرى	١٩
١-٤-٤- التظاهرات العينية	٢٠
١-٥- تصنيف شدة الوردية	٢٢
١-٦- تشخيص الوردية	٢٣
١-٧- العوامل المحرضة للوردية	٢٤
١-٨- اضطرابات ذات علاقة بالوردية	٢٥
١-٨-١- الوردية الخاطفة	٢٥
١-٨-٢- متلازمة موربيان	٢٦

١-٨-٣- التهاب الجلد حول الفوهات	٢٨
١-٨-٤- الوردية الحبيبومية	٢٩
١-٨-٥- الحبيبوم الوجهي العقيم مجول السبب	٣١
١-٨-٦- الذأب الوجهي الدخني المنتشر	٣٢
١-٩- التشريح المرضي	٣٣
١-٩-١- التشريح المرضي للوردية	٣٣
١-٩-٢- التشريح المرضي لداء موربيان	٣٣
١-٩-٣- التشريح المرضي للوردية الخاطفة	٣٤
١-٩-٤- التشريح المرضي للحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب	٣٤
١-٩-٥- التشريح المرضي للوردية الحبيبومية	٣٤
١-٩-٦- التشريح المرضي لالتهاب الجلد حول الفوهات	٣٤
١-٩-٧- التشريح المرضي الوجهي الداخلي المنتشر	٣٤
١-١٠-التشاخيص التفريقية	٣٥
١-١٠-١- التشاخيص التفريقية للوردية	٣٥
١-١٠-٢- التشاخيص التفريقية للحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب	٣٥
١-١٠-٣- التشاخيص التفريقية لداء موربيان	٣٦
١-١٠-٤- التشاخيص التفريقية للوردية الحبيبومية	٣٦
١-١٠-٥- التشاخيص التفريقية لالتهاب الجلد حول الفوهات	٣٦
١-١٠-٦- التشاخيص التفريقية للوردية الخاطفة	٣٧
١-١١-المعالجة	٣٧
١-١١-١- التوصيات العامة للعناية بالجلد	٣٧
١-١١-٢- المعالجات الدوائية	٣٨
١-١١-٢-١- المعالجات الموضعية	٣٨
١-١١-٢-٢- المعالجات الفموية	٤٢
١-١١-٣- الليزر والعلاج الضوئي	٤٥
١-١١-٤- الإجراءات الجراحية	٤٨
١-١١-٥- الذيفان الوشيقي	٤٨
١-١١-٦- العلاجات العينية	٤٩
١-١٢-الاختلاطات والإمراضيات المرافقة	٥٠
١-١٣-الإنذار	٥٠

٢- المترونيدازول الموضعي Topical Metronidazole	٥١
٢-١- مقدمة	٥١
٢-٢- آلية التأثير	٥١
٢-٣- الحرائك الدوائية	٥١
٢-٤- الاستطبابات	٥١
٢-٥- الجرعة	٥١
٢-٦- التأثيرات الجانبية	٥٢
٢-٧- التداخلات الدوائية	٥٢
٢-٨- مضادات الاستخدام	٥٢
٣- البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين Benzoyl Peroxide and Erythromycin	٥٣
٣-١- مقدمة	٥٣
٣-٢- آلية التأثير	٥٣
٣-٣- الحرائك الدوائية	٥٣
٣-٤- الاستطبابات	٥٤
٣-٥- الجرعة	٥٤
٣-٦- التأثيرات الجانبية	٥٤
٣-٧- مضادات الاستطباب	٥٤
ثانياً: الدراسة العملية	٥٥
١- خلفية البحث وأهميته	٥٦
٢- طرق ومواد الدراسة	٥٧
٣- النتائج	٦٤
٤- المقارنة مع الدراسات العالمية	٨٣
٥- التحليل والمناقشة	٨٦
٦- الخلاصة	٩٣
٧- التوصيات	٩٣
٨- صور المرضى	٩٤
٩- المراجع	٩٧
Abstract	١١٥

قائمة المخططات

رقم المخطط	محتوى المخطط	رقم الصفحة
١	التوزع النسبي حسب نوع العلاج	٦٥
٢	متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج	٦٦
٣	متوسط مدة المرض وفقاً لمجموعتي العلاج	٦٧
٤	التوزع النسبي للجنس حسب نوع العلاج	٦٩
٥	التوزع النسبي لفئات الحمامى حسب نوع العلاج	٧١
٦	التوزع النسبي لفئات توسع الشعريات حسب نوع العلاج	٧٢
٧	عدد الحطاطات خلال فترة متابعة العلاج	٧٣
٨	عدد البثرات خلال فترة متابعة العلاج	٧٤
٩	تغير شدة الحمامى خلال مدة المتابعة في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	٧٦
١٠	تغير شدة الحمامى خلال مدة المتابعة في مجموعة المترونيدازول	٧٧
١١	تغير شدة توسع الشعريات خلال مدة المتابعة في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	٧٩
١٢	تغير شدة توسع الشعريات خلال مدة المتابعة في مجموعة المترونيدازول	٨٠
١٣	مقارنة الاستجابة العلاجية بين مجموعتي الدراسة	٨١
١٤	مقارنة النكس بعد إيقاف العلاج بين مجموعتي الدراسة	٨٢
١٥	التأثيرات الجانبية للعلاج في كلا المجموعتين	٨٣

قائمة الأشكال

الرقم	محتوى الشكل	الصفحة
١	كيفية تحديد النمط الشكلي للوردية حسب المُستقبَلات المُفعَّلة من قبل المحرِّضات	١٨
٢	مظاهر الوردية– A–حمامى وجهية، B–حطاطات وبثرات على الوجه	١٩
٣	مظاهر الوردية– حمامى في منتصف الوجه	٢٠
٤	مظاهر الوردية– توسع شعريات الذقن	٢٠
٥	الآفات الالتهابية للوردية من حطاطات وبثرات	٢٠
٦	فيمة الأنف	٢٠
٧	الوردية العينية– توسع شعريات حواف الأجفان مع تراكم جلبات عسلية	٢١
٨	الوردية العينية– توسع شعريات على الجفن العلوي	٢١
٩	الوردية العينية– حبيبوم على الجفن السفلي نتيجة سوء وظيفة غدد ميبوميوس، التهاب مع تندب والتهاب ملتحمة خفيف	٢١
١٠	الوردية العينية– تندب حافة الجفن السفلي نتيجة هجمات متكررة من الالتهاب	٢١
١١	الوردية الخاطفة	٢٥
١٢	داء موربيان	٢٧
١٣	التهاب الجلد حول الفوهات	٢٩
١٤	الوردية الحبيبومية	٣٠
١٥	الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب	٣١
١٦	الذأب الوجهي الدخني المنتشر	٣٢
١٧	الذأب الوجهي الدخني المنتشر	٣٢

قائمة الجداول

الرقم	محتوى الجدول	الصفحة
١	المظاهر التشخيصية والكبرى والثانوية للوردية	٢٤
٢	معدّل شدة الوردية	٥٩
٣	مشعرات الاستجابة وفترات المراقبة	٦٢
٤	الآثار الجانبية عند مرضى مجموعة النزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	٦٢
٥	الآثار الجانبية عند مرضى مجموعة المترونيدازول	٦٢
٦	توزع المرضى على مجموعتي الدراسة	٦٥
٧	المتوسط والانحراف المعياري للمرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاجIndependent T-Test	٦٦
٨	المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج	٦٧
٩	التوزع التكراري والنسبي لمتغير الجنس وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الجنس وفقاً لنوع العلاج	٦٨
١٠	مقارنة المتوسط والانحراف المعياري للحطاطات قبل المعالجة ونتائج اختبار t-test وفقاً للعلاج المُستَخدَم	٦٩
١١	مقارنة المتوسط والانحراف المعياري للبثرات قبل المعالجة ونتائج اختبار t-test وفقاً للعلاج المُستَخدَم	٧٠
١٢	مقارنة شدة الحمامى قبل المعالجة وفقاً للعلاج المُستَخدَم	٧٠
١٣	مقارنة شدة توسع الشعريات قبل المعالجة وفقاً للعلاج المُستَخدَم	٧١
١٤	مقارنة عدد الحطاطات بين مجموعتي الدراسة خلال أوقات المتابعة	٧٢
١٥	مقارنة عدد البثرات بين مجموعتي العلاج خلال أوقات المتابعة	٧٣
١٦	مقارنة شدة الحمامى بعد أسبوعين من العلاج وفقاً لنوع العلاج	٧٤
١٧	مقارنة شدة الحمامى بعد ٤ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج	٧٥
١٨	مقارنة شدة الحمامى بعد ٦ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج	٧٥
١٩	مقارنة شدة الحمامى بعد ٨ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج	٧٦

٢٠	مقارنة شدة توسع الشعريات بعد أسبوعين من العلاج وفقاً لنوع العلاج	٧٧
٢١	مقارنة شدة توسع الشعريات بعد ٤ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج	٧٨
٢٢	مقارنة شدة توسع الشعريات بعد ٦ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج	٧٨
٢٣	مقارنة شدة توسع الشعريات بعد ٨ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج	٧٩
24	مقارنة الاستجابة على العلاج بين مجموعتي الدراسة	٨٠
25	مقارنة النكس بعد إيقاف العلاج بين مجموعتي الدراسة	٨١
٢6	التأثيرات الجانبية للعلاج في مجموعتي الدراسة	٨٢
٢7	مقارنة بين دراستنا والدراسة التركية ل Oztűrkcan S	٨٨
٢8	مقارنة مجموعة البنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين في دراستنا مع مجموعة البنزويل بيروكسيد والكليندامايسين في دراسة Breneman D	٩٢

الملخص

المقدمة: الوردية مرض جلدي مزمن شائع يصيب الوجه إصابةً رئيسيةً.

تنوعت علاجات هذا المرض لكن الصادات من عائلة الماكروليدات والبنزويل بيروكسيد لم يُقيَّما بعد في علاج الوردية.

هدف البحث: تقييم فعالية وأمان العلاج الموضعي التشاركي بين هلام الاريثرومايسين ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% في علاج الوردية ومقارنة هذه الفعالية بهلام المترونيدازول ٠.٧٥%.

طرق البحث: دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة. شملت ٣٢ مريضاً توزّعوا كالتالي:

المجموعة الأولى: ١٧ مريض عولجوا بهلام الاريثرومايسين ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% والمجموعة الثانية: ١٥ مريض عولجوا بهلام المترونيدازول ٠.٧٥%%

طُبِّق العلاج مرتين يومياً لمدة ٨ أسابيع، حُسِبَت نسبة التحسن الوسطية بالنسبة لكل مشعر ونسبة التحسن الوسطية الإجمالية للمشعرات مجتمعة لتقييم معدل الاستجابة الوسطي الإجمالي لكل مجموعة، وقُيّمَت الاستجابة في نهاية مدّة العلاج.

النتائج:

استجابة ممتازة (زوال الآفات كلها) تحققت عند ٤ مرضى في المجموعة الأولى بنسبة ٢٣.٥% وعند ٢ مرضى في المجموعة الثانية بنسبة ١٣.٣%.

استجابة جيدة (تحسن ٣ متغيرات على الأقل): تحققت عند ٩ مرضى في المجموعة الأولى بنسبة ٥٢.٩% وعند ٨ مرضى في المجموعة الثانية بنسبة ٥٣.٣%.

استجابة متوسطة (تحسن متغيرين على الأقل): تحققت عند ٣ مرضى في المجموعة الأولى بنسبة ١٧.٦% وعند ٤ مرضى في المجموعة الثانية بنسبة ٢٦.٦%.

استجابة سيئة (تحسن متغير واحد فقط، أو عدم تحسن الآفات بعد العلاج): تحققت عند مريض في المجموعة الأولى بنسبة ٥.٩% وعند مريض في المجموعة الثانية بنسبة ٦.٦%.

وبمتابعة المرضى بعد شهر من إيقاف العلاج، نكس ٢ مرضى من المجموعة الأولى بنسبة ١١.٨% ومريض من المجموعة الثانية بنسبة ٦.٦%.

الاستنتاج: يعد هلام اريثرومايسين ٣% وبنزويل بيروكسيد ٥% علاج فعال وآمن وغير مكلف مادياً في علاج الوردية مع تأثيرات جانبية قليلة.

الكلمات المفتاحية: وردية، هلام اريثرومايسين ٣% وبنزويل بيروكسيد ٥%، هلام مترونيدازول ٠.٧٥%.

أولاً: مقدمة البحث:

الوردية مرض جلدي مزمن شائع يصيب الوجه إصابةً رئيسيةً، ويتميز بتوهج متردد، حمامى ثابتة وتوسع شعريات، إضافة إلى تظاهرات أخرى بنوب الالتهاب تتضمّن تورم وحطاطات وبثرات.

توجد لدى أكثر من نصف مرضى الوردية أعراض عينية.

قُدِّر انتشارها عالمياً في دراسات منهجية حديثة ب ٥.٥ % عند البالغين، كما تبين إصابة النساء والرجال إصابةً متساويةً.

تبدأ الوردية عادةً بين عمر ٣٠–٥٠ سنة، لكن قد تحدث في أي عمر.

تتضمن الفيزيولوجيا المرضية للوردية عوامل جينية وبيئية إضافة إلى خلل تنظيم بالمناعة البدئية والتكيفية، واستجابة عصبية وعائية واستعمار بالأحياء الدقيقة أو خمج وماينتج عنها من التهاب مزمن ناكس.

تتضمن علاجات هذا المرض توصيات عامة للعناية بالجلد وتحديد للمحرضات وتجنبها ومعالجات دوائية موضعية وجهازية عدّة وعلاجات عينية، إضافة إلى الليزر والجراحة في بعض الحالات منها الفيمة.

لكن الصادات من عائلة الماكروليدات والبنزويل بيروكسيد لم يُقيَّما بعد في علاج الوردية إذ توجد تقارير قليلة عن علاج الوردية بالبنزويل بيروكسيد الموضعي.

ثانياً: المشكلة البحثية:

العلاج الموضعي التشاركي بين هلام الاريثرومايسين ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% فعال وآمن في معالجة الوردية.

ثالثاً: التساؤلات:

هل يعد العلاج الموضعي التشاركي بين هلام الاريثرومايسين ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% فعالاً وآمناً في علاج الوردية؟

رابعاً: هدف الدراسة:

تقييم فعالية وأمان العلاج الموضعي التشاركي بين هلام الاريثرومايسين ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% في علاج الوردية ومقارنة هذه الفعالية بهلام المترونيدازول ٠.٧٥%.

خامساً: أهمية البحث:

تنوعت علاجات هذا المرض لكننا بحاجة إيجاد بدائل علاجية أخرى متوافرة وفعالة وذات تكلفة محدودة وتأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج وردية الوجه إضافة إلى أنه توجد تقارير قليلة عن علاج الوردية بالإريثرومايسين الموضعي الذي يملك خاصية مضادة للالتهاب (حيث تؤدي الآلية الالتهابية أثراً رئيسياً في إمراضية الوردية وبالتالي ممكن الاستفادة من الخصائص المضادة للالتهاب للإريثرومايسين)، وتوجد تقارير قليلة عن علاج الوردية بالبنزويل بيروكسيد المُستخدَم في معالجة العد الشائع والذي يملك تأثير مؤكسد على بروتينات الجراثيم بالجذور الأوكسيجينية الحرة، ويمتاز العلاج التشاركي بين الإريثرومايسين والبنزويل بيروكسيد بتكلفته المحدودة وسهولة تطبيقه والحصول عليه.

سادساً: مناهج البحث وأدواته:

٦-١- **تصميم البحث:** دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية- جامعة دمشق، في المدة بين تموز ٢٠٢٠ وتشرين الأول ٢٠٢١، وأُجريَت الدراسة وفق المعايير التالية:

٦-٢- معايير الدخول:

١. مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة إلى المتوسطة.
٢. عدم وجود مشكلة صحية أخرى.
٣. العمر بين ٢٠-٧٠ سنة.
٤. مدّة شهر على الأقل قبل الدراسة خالية من المعالجة الجهازية أو الموضعية لكل من الستيروئيدات أو الصادات أو الريتينوئيدات.

٦-٣- معايير الاستبعاد:

١. إنتان فعال موضّع أو معمّم.

٢. الأمراض العقلية.

٣. الحوامل والمرضعات والمخططون للحمل.

٤. استهلاك الكحول أكثر من ٣ أكواب في اليوم.

٥. تدخين أكثر من باكيت في اليوم.

٦. الحساسية على أحد العلاجات المُستَخدَمة.

٧. مرضى الوردية الحطاطية البثرية الشديدة.

٦-٤- طريقة العمل:

أُجريَت هذه التجربة السريرية العشوائية على البالغين (من ٢٠ إلى ٧٠ سنة) المُصابين بالوردية في مستشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق، ووفق على الدراسة من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي.

كان جميع المرضى على دراية تامة بالدراسة وطريقة إجرائها والهدف منها وأُخِذَت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية.

شُخِّصَت الوردية سريرياً بناءً على تقييم المظاهر التشخيصية الرئيسية والثانوية إذ يتطلب التشخيص وجود مظهر تشخيصي واحد على الأقل (حمامى مركزية وجهية ثابتة مع اشتداد دوري عند التعرض للعوامل المؤهبة المحتملة أو تغيرات فيميّة) أو مظهرين رئيسيين (حطاطات وبثرات أو توهج/ حمامى مركزية وجهية عابرة أو توسع شعريات أو مظاهر عينية). عُدَّ المريض مصاباً بالوردية الحطاطية البثرية الخفيفة إلى المتوسطة عند حصوله على نقطة أو نقطتين في تقييم الحطاطات والبثرات وفقاً لتقييم شدة الوردية. عُيِّن المشاركين عشوائياً إلى مجموعتين:

- عُولجت المجموعة الأولى بهلام الإريثرومايسن ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% الموضعي مرتين يومياً لمدة شهرين.

طبَّق المرضى العلاج كالآتي:

عند كل تطبيق مزج المرضى كمية كافية من البنزويل بيروكسيد ٥% وكمية كافية من الاريثرومايسين ٣% وطُبِّقَت على الآفات.

- عُولجت المجموعة الأولى بهلام المترونيدازول ٠.٧٥% الموضعي مرتين يومياً لمدة شهرين.

خضع المشاركون للتقييم السريري في بداية الدراسة ثم كل أسبوعين لمدة شهرين ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لتقييم النكس مع التصوير الفوتوغرافي لجميع الحالات.

التقييم السريري: تضمن متغيرات الاستجابة وهي: عدد الحطاطات، عدد البثرات، شدة الحمامى، وشدة توسع الشعريات، وشمل التقييم السريري الاستجواب الدقيق والفحص السريري للتأثيرات الجانبية للعلاجات.

قُيِّمَت الاستجابة في نهاية فترة العلاج (بعد ٨ أسابيع) وقُسِّمَت إلى ٤ درجات:

- استجابة ممتازة: زوال كافة الآفات .
- استجابة جيدة: تحسن ٣ متغيرات على الأقل.
- استجابة متوسطة: تحسن متغيرين على الأقل.
- استجابة سيئة: تحسن متغير واحد فقط، أو عدم تحسن الآفات بعد العلاج.

قُيم النكس بعد شهر من إيقاف العلاج، ويُعرَّف النكس على أنه ازدياد عدد الآفات الالتهابية (الحطاطات أو البثرات) مقارنةً بالشهر الثاني من العلاج.

سابعاً: الدراسات العالمية المرجعية:

٧-١- الدراسة الشبيهة بدراستنا التي قام بها Oztűrkcan S, et. وأُجرِيَت في تركيا بين عامي

٢٠٠٠-٢٠٠٢ بعنوان[1]:

Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea.

تضمنت الدراسة ٥٦ مريض مُضاب بالعد الوردي، تضمنت المجموعة الأولى (مجموعة البنزويل بيروكسيد والارثرومايسين) ٢٧ مريض والمجموعة الثانية (مجموعة المترونيدازول) ٢٩ مريض. قُيِّمَت عند المرضى شدة الحمامى وتوسع الشعريات والحطاطات والبثرات قبل وأثناء وبعد العلاج، وأُجريَ تحري عن الدويدية الجريبية من كشاطات جلد المرضى وقُورِنَت النتائج بين المجموعتين في كل زيارة.

قُسِّمَت الاستجابة السريرية إلى تدهور، عدم تحسن، تحسن متوسط، تحسن ملحوظ وشفاء تام.

في نهاية مدّة المعالجة (بعد شهرين من بدء العلاج)، في المجموعة الأولى حقق ٩١.٧% من المرضى تحسناً سريرياً ملحوظاً وحقق ٨.٣% من المرضى شفاءً تاماً، بينما في المجموعة الثانية حقق ٧٣.٣% من المرضى تحسناً سريرياً ملحوظاً وحقق ٢٦.٧% من المرضى شفاءً تاماً.

نسبة التحسن في مشعر الحطاطات في المجموعة الأولى ٦٥.٢% وفي المجموعة الثانية ٨١.٥%.

في الزيارة الأولى كانت نسبة التحسن متماثلة بين المجموعتين، وأظهر كل من العلاجَين فعالية في الزيارة الثانية والثالثة لكن كان المترونيدازول أكثر فعالية.

عند بدء العلاج، كان تحري الدويدية الجريبية إيجابياً عند ٧٤.١% من مرضى مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين وعند٦٢.١% من مرضى مجموعة المترونيدازول.

كان البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين أكثر فعالية من المترونيدازول في إنقاص الدويدية الجريبية بعد الشهر الأول من بدء العلاج.

لكن في نهاية العلاج كان التحري إيجابياً عند مريض في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين،

وإيجابياً عند مريض في مجموعة المترونيدازول، أي كان العلاجان فعالين في إنقاص الدويدية الجريبية في

نهاية العلاج.

في الزيارة الأولى كانت نسبة التحسن متماثلة بين المجموعتين، وأظهر كل من العلاجَين فعالية في الزيارة الثانية والثالثة لكن كان المترونيدازول أكثر فعالية.

خلصت الدراسة إلى أنه يمكن للهلام الموضعي التشاركي من البنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين أن يكون علاجاً بديلاً للعدّ الوردي.

٧-٢- دراسة فعالية الهلام الموضعي المكوَّن من البنزويل بيروكسيد مع الكليندامايسين في معالجة الوردية من قبل Breneman D, et.al في الولايات المتحدة الأمريكية في ٢٠٠٤ بعنوان: [2]

Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea.

مقارنة فعالية الهلام الموضعي من البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين مع الدواء الغفل، تضمنت الدراسة ٥٣ مريض، ٢٧ مريض في مجموعة البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين و٢٦ مريض في مجموعة الدواء الغفل.

في مجموعة البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين انخفض عدد الحطاطات والبثرات بنسبة ٧١.٣% بينما في مجموعة الدواء الغفل كان الانخفاض ١٩.٣%، وكان التحسن في مشعر شدة الحطاطات والبثرات والتوهج أعلى بشكل مهم في مجموعة البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين مما هو عليه في مجموعة الدواء الغفل.

انخفضت شدة الحمامى في مجموعة البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين من ٢.١٧ إلى ١.٥٤ وفي مجموعة الدواء الغفل من ٢.٢٣ إلى ١.٩٠، ولم يكن الاختلاف في مشعر شدة الحمامى هاماً بين المجموعتين.

انخفضت شدة كل من توسع الشعريات وشعور الحرق والوخز بشكل أكبر في البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين من مجموعة الدواء الغفل ولكن لم يكن هناك فرق إحصائي هام بين المجموعتين.

شملت التأثيرات الجانبية الحكة عند مريضين (٧.٤%) من المجموعة الأولى ولم تحدث عند مرضى المجموعة الثانية، وحس الحرق عند ٤ مرضى (١٤.٨%) من المجموعة الأولى ولم يحدث عند مرضى المجموعة الثانية،

وانسحب مريضان من المجموعة الأولى بسبب التأثيرات الجانبية.

خلصت الدراسة إلى أن التطبيق الموضعي مرة يومياً للبنزويل بيروكسيد ٥% والكلندامايسين ١% فعالٌ وجيد التحمل عند مرضى الوردية المتوسطة إلى الشديدة.

أولاً: الدراسة النظرية

١- الوردية Rosacea

١-١- التعريف:

مرض جلدي مزمن يصيب المناطق البارزة من الوجه، ويتميز بتوهج متردد، حمامى ثابتة وتوسع شعريات، إضافة إلى تظاهرات أخرى بنوب الالتهاب تتضمّن تورم وحطاطات وبثرات. [3,4]

غالباً ما يكون التوهج والحمامى أول علامات المرض في الأعمار الصغيرة، بينما يشكل توسع الشعريات أول آفات الوردية في الأعمار الكبيرة. [5,6]

توجد لدى أكثر من نصف مرضى الوردية أعراض عينية منها: الجفاف والإحساس بوجود جسم أجنبي ورهاب الضياء والتهاب ملتحمة والتهاب أجفان، ونادراً التهاب قرنية. [7]

غالباً ما يحرِّض توضع الوردية في منتصف الوجه أعراضاً نفسية شديدة عند المرضى مثل التقييم الذاتي الضعيف ومشاكل في معاشرة الآخرين، إضافة إلى تغيرات في طريقة تفكير المريض وأحاسيسه وانخفاض جودة الحياة لديه.[8,9]

١-٢- الوبائيات:

الوردية مرض شائع، خاصةً عند الأفراد ذوي البشرة الفاتحة، ونادر عند الأميركان الأصليين والأفارقة السود. [10]

قُدِّر انتشار الوردية عالمياً في دراسات منهجية حديثة بـ ٥.٥% عند البالغين، كما تبين إصابة النساء والرجال إصابةً متساويةً خلافاً لدراسات سابقة بيّنت انتشارها انتشاراً أكبر عند النساء. [11,12]

تبدأ الوردية عادةً بين عمر ٣٠-٥٠ سنة، لكن قد تحدث في أي عمر. [11,12]

١-٣- الفيزيولوجيا المرضية:

تتضمن الفيزيولوجيا المرضية للوردية عوامل جينية وبيئية إضافة إلى خلل تنظيم بالمناعة البدئية

والتكيفية، واستجابة عصبية وعائية واستعمار بالأحياء الدقيقة أو خمج وماينتج عنها من التهاب مزمن ناكس. (13,14)

رغم ان الآلية الدقيقة غير واضحة رُبِطَت الوردية مع أمراض عدّة كالحالات المعدية المعوية والعصبية والقلبية الوعائية والنفسية والاستقلابية والأمراض المناعية الذاتية. (15,16)

من بين هذه الأمراض كانت الحالات المعدية المعوية الأشيع ذكراً مثل الأدواء المعوية الالتهابية المتضمنة التهاب الكولون القرحي وداء كرون، والداء الزلاقي ومتلازمة الأمعاء الهيوجة وداء القلس المعدي المريئي والخمج بالملوية البوابية وفرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة.(15,16,17)

١-٣-١- المناعة:

تؤدي المناعة البدئية والمناعة التكيفية أثراً مركزياً بالفيزيولوجيا المرضية للوردية.

تتكون الارتشاحات في كل من المرحلة حول الوعائية الباكرة والمرحلة الجريبية الزهمية المتأخرة بشكل أساسي من الخلايا اللمفية التائية المساعدة النمط الأول والنمط السابع عشر TH1-TH17، كما يعبّر

تعبيراً واضحاً عن خلايا المناعة البدئية مثل البالعات والخلايا البدينة في الحطاطات والحمامى، بالإضافة للمعتدلات في البثرات، والخلايا البلاسمية في الفيمة. (18,19)

لم يوجد أي دليل على تغير التعبير عن TH2 أو الخلايا التائية المنظّمة في جلد المصابين الوردية مقارنةً مع الجلد السليم. (20)

في العدّ الشائع، توجّه البروبيونية العدّيّة الاستجابة المناعية نحو النمط TH1-TH17 (21,22)، قد تكون هذه الآلية ذات أهمية في الوردية أيضاً، إذ ربطت بعض الدراسات بين تطور الوردية واستعمار جلد المريض ب .Demodex spp وBacillus oleronius والمكورات العنقودية البشروية والملوية البوابية و Bartonella quintana.(20,23,24)

وُصِف الارتباط بين الوردية واستعمار الجلد بالدويدية منذ زمن ولكن لم تُفهَم بعد نتيجته على

الفيزيولوجيا المرضية للوردية، كما يوجد جدل حولها حيث تضمنت عدة دراسات إنقاص أو استئصال الاستعمار بالدويدية دون ملاحظة تحسن واضح بالصورة السريرية عند المرضى. [25]

يوجد لدى مرضى الوردية زيادة في التعبير عن Toll-like receptor (TLR2) و matrix metalloproteinases (MMPs) في جلد الآفات، تؤدي إلى زيادة تحرر السيتوكينات والببتيدات المُضادة للجراثيم المتضمنة cathelicidins.[26,27]

ومن cathelicidins الهامة hCAP18 الذي يُشطَر بواسطة kallikrein 5 و3 proteinase محرِّراً LL-37 وهو ببتيد نشط ضد عدة أنماط من الأحياء الدقيقة ويحرّض نزع تحبب الخلايا الالتهابية وتحرر السيتوكينات. [26,27]

يظهر أثر المناعة التكيفية بشكل أساسي عن طريق IL-17 الذي يُفرَز من قبل الخلايا التائية بالإضافة لخلايا المناعة البدئية كالبالعات والخلايا التغصنية والمعتدلات. [28]

١-٣-٢- الأخماج:

أ-الخمج بالملوية البوابية:

من العوامل الممرضة التي رُبِطت بالفيزيولوجيا المرضية للوردية الملوية البوابية [29,30] ، لكن أظهرت دراسات حديثة ارتباطاً ضعيفاً بين الخمج بالملوية البوابية والوردية، وبين الاستئصال الناجح للملوية البوابية وتحسن تظاهرات الوردية. [31]

الملوية البوابية جراثيم سلبية الغرام لولبية الشكل، من المعروف أنها تسبب التهاب معدة وقرحة هضمية. العلاقة بين خمج الملوية البوابية والوردية محض جدل، وفيما يلي نتائج عدة دراسات حول هذه العلاقة. [31]

أظهرت دراسة حالة-شاهد انتشار أعلى بشكل هام لخمج الملوية البوابية في مجموعة مرضى الوردية مقارنةً مع مجموعة الشاهد المماثلة من حيث العمر والجنس، ورُبِطَت الوردية مع التهاب المعدة خاصة الذي يتضمن مخاطية غار المعدة.[32]

وفي المقابل، أظهرت دراسة حالة–شاهد أخرى أن معدل خمج الملوية البوابية عند مرضى الوردية مشابه لمجموعة الشاهد الأصحاء. [33]

أيضاً وجدت دراسة بأنه لا وجود لزيادة في خطر القرحات المعدية المعوية غير المناعية عند مرضى الوردية. [34]

وجدت دراسة تحليل تلوي ل (١٤ دراسة مراقبة) ارتباط ضعيف غير مهم بين الوردية والخمج بالملوية البوابية، بينما أظهرت دراسة تحليل الكربون بالنفس C_urea ارتباط مهم بين الخمج بالملوية البوابية والوردية. [35]

أظهرت بعض الدراسات انتشار أعلى للخمج بالملوية البوابية عند مرضى الوردية المتوسطة للشديدة مما يدلّ على احتمال وجود علاقة جرعة–استجابة بين شدة الوردية ووجود خمج مرافق بالملوية.[36,37]

بينت دراسة حالة–شاهد بأنه لا وجود لارتباط مهم بين التعرض للملوية والوردية، ووجود ارتباط قوي عند المرضى ممن لم يستخدموا صادات سابقاً.

حقيقة أنّ الصادات الفموية هي العلاج المختار للحالتين تزيد صعوبة تفسير هذه النتائج. [38]

قد يزيد الاستخدام المطول للصادات الجهازية في علاج الوردية التحيز بالعلاقة بينهما، إذ قد تقلل الصادات تأثير الملوية البوابية المستضدي، كما أن العلاج الجزئي للملوية قد يؤدي لاختبارات مصلية سلبية. [39]

لذلك العلاقة بين الوردية والخمج بالملوية ذات تقدير قليل.

من جهة أخرى، ذكرت بعض التقارير أن التخلص من الملوية البوابية يؤدي لعلاج الوردية حتى عند المرضى ممن فشلت لديهم العلاجات التقليدية. [40,41]

بينما أظهرت دراسة تحليل تلوي ل٧ دراسات تأثير غير مهم للتخلص من الملوية البوابية على أعراض الوردية. [42]

قد تُفسَّر التقاريرعن تحسن الوردية بعد علاج الخمج بالصادات بوجود تأثيرات مضادة للالتهاب للصادات المُستخدَمة.

لازالت العلاقة بينهما بحاجة توضيح.

رغم النتائج المتضاربة بشدة لهذه الأبحاث، توجد آليات تفسر الارتباط بين المرضين، فالوردية مرض التهابي متواسط مناعياً يتظاهرعادةً بالتوهج، وكذلك قد يحرّض الخمج بالملوية الالتهاب والتوهج نتيجة تحرر منتجات لها تأثير وعائي وتأثير على الحركية الوعائية. [43]

أولاً يزيد الخمج بالملوية تراكيز الأكسيد النتروجيني المحرِّض للتوسع الوعائي والالتهاب والاستجابة السامة الخلوية، كما قد يحرض الخمج توارد بروتين مناعي هو الجين Aالمرتبط بالذيفان إلى الخلايا. [43]

ويحرّض سيتوكينات ماقبل التهابية مثل العامل المنخر للورم TNF والانترلوكين٨ IL-8 مسببةً سلسلة من الاستجابات الالتهابية. [44,45,46]

ومن جهة أخرى، الخمج المعدي بالملوية البوابية ذو علاقة هامة مع فرط غاسترين الدم [47] والغاسترين محرّض ذو منشأ داخلي للتوهج. [48]

ب- الدويدية الجريبية:

وُجِد عند مرضى الوردية زيادة بكثافة عث الدويدية (كل من الدويدية الصغيرة Demodex brevis والدويدية الجريبية Demodex folliculorum) في جلدهم مقارنة مع جلد الأصحاء. [49,50]

يعيش هذا العث في الوحدة الجريبية الزهمية إذ مصدر غذائه هو الزهم أو البروتين. [51]

أظهرت دراسة كمية للدويدية أن مستوى الدويدية الجريبية عند مرضى الوردية أعلى ب٥.٧ مرات مما عند الأصحاء. [52]

كما لوحظ وجود علاقة بين الدويدية الجريبية والوسائط الالتهابية مما يقترح ووجود تفعيل مؤذٍ للاستجابة المناعية البدئية. [53]

تتضمن السيتوكينات المُلاحظَة الانترلوكين٨ IL-8 والعامل المنخر للورم ألفا TNFa وهي تحرّض التكون الوعائي وقد تكون سبب كامن وراء توسع الشعريات البارز طويل الأمد الموجود في الوردية. [54]

واقتُرِح أن الهيكل الخارجي للدويدية الجريبية بحد ذاته يسبب إنتاج وسائط التهابية. [54]

١-٣-٣- سوء التنظيم الوعائي العصبي:

سوء التنظيم الوعائي العصبي عامل مهم بالآلية المرضية للوردية، حيث تحرّض مثيرات عدّة (كالإيثانول والحرارة والالتهاب) تفعيل قنوات تدعى transient receptor potential TRP cation channels مُعبَّر عنها تعبيراً واسعاً ضمن العصبونات والخلايا الكيراتينية والخلايا البطانية، إذ يؤدي تفعيل هذه القنوات إلى تحرر وسائط عصبية مثل substance P وcalcitonin gene-related peptides، مما قد يفسّر الإحساس بعدم الراحة والتوهج الثابت وانخفاض عتبة الحرارة والألم عند مرضى الوردية. [55]

ارتبط فرط الحساسية الجلدية والتوهج مباشرةً بالتنبيه العصبي. [56]

فكثافة العصبونات الحسية مرتفعة ارتفاعاً معتدلاً في النمط الحمامي متوسع الشعريات من الوردية [57]، وتزداد كثافة قنوات TRP الشاردية في العصبونات الحسية والأوعية الدموية والخلايا الالتهابية وذلك بكل الأنماط الجلدية للوردية. [58]

في دراسة أُجريَت في 2011 حول أثر العامل الوعائي العصبي والمناعي العصبي في الفيزيولوجيا المرضية للوردية، توسع البحث عن الفيزيولوجيا المرضية للوردية من الملاحظة السريرية إلى دراسة الترابط الشكلي والجزيئي بين الخلايا المختلفة المشارِكة وأنماطها بمختلف أنماط الوردية، تضمنت الدراسة طرق الفحص الكيميائي النسيجي المناعي والتألق المناعي المُضاعَف وقياس الأشكال و PCRبالوقت الحقيقي وتحليل المنظومة الجينية. [59]

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود ارتباط تشريحي واضح بين الأعصاب الحسية والأوعية الدموية والخلايا المناعية إضافة لعلامات على اتصال وعائي عصبي ومناعي عصبي كالتوسع الوعائي. [59]

وُجِدَ توسع مهم بالأوعية الدموية والأوعية اللمفية، بينما وُجدَت علامات على التكون الوعائي فقط في نمط الفيمة من الوردية. [60]

توافرت الخلايا البدينة والأورمات الليفية بأعداد أكبر عند مرضى الوردية بما فيها الأنماط التي لا يكون التليف واضح بها، مما يدلّ على وجود تفعيل باكر له، كما وُجِد تنظيم أعلى لمستقبلات وسائط الخلايا البدينة على النهايات العصبية الحسية . [60]

ارتبطت الأعصاب الحسية ارتباطاً وثيقاً مع الأوعية الدموية والخلايا البدينة وازداد عددها بالنمط الحمامي من الوردية. [61]

وُجِد التوسع الوعائي بكل أنماط الوردية وهذا يتماشى مع الأعراض كالتوهج والحمامى. [61]

ومازالت الآليات المحرّضة للتوهج السريع والحمامى في الوردية غير معروفة. [62]

رغم التوسع الوعائي الواضح، وُجِد أن الأوعية الدموية حافظت على قدرتها على الاستجابة للمنبهات المُفعِّلة للأوعية. [63]

وهذا يشير إلى أن التغيرات غير بنيوية وغير ناتجة عن ضرر غير عكوس بالأوعية، بل وُجِد تنظيم أعلى للجينات المسؤولة عن التوسع الوعائي، كما قد تحرّض الأعصاب الحسية التوسع الوعائي عن طريق تفعيل المستقبلات عالية الألفة للببتيدات العصبية المُنظِّمة للأوعية الموجودة على الخلايا البطانية والخلايا العضلية الملساء المحيطة بالأوعية. [64]

كما برز حديثاً أثر الجملة اللمفاوية بالآلية المرضية للوردية كمساهم هام بالالتهاب المزمن. [64]

أظهرت النتائج أن الأوعية اللمفاوية متورطة بالآلية البدئية للوردية عدا الأنماط المتأخرة منها، رغم وجود علامات سريرية واضحة على وجود وذمة في المراحل اللاحقة. [65]

من الجدير بالذكر أن أثر النسيج اللمفاوي في المراحل الباكرة قد ذُكِرَ سابقاً كما ذُكِرَ تضخم النسيج اللمفاوي نتيجة التكون الوعائي اللمفاوي. [66]

لكن لم تظهر نتائج قياس الأشكال في هذه الدراسة أية زيادة في عدد الأوعية اللمفية مقارنة مع الجلد السليم، كما أظهرت نتائج RT-PCT أن معظم الجينات المرتبطة بنمو وتطاول الشعريات اللمفية لم يحدث لها (أو حدث بشكل طفيف جداً) تنظيم أعلى عند مرضى الوردية. [66]

كما وُجِد تنظيم أدنى ل LYVE1 وهو جين ذو دور رئيس في استقلاب وبناء ونقل حمض الهيالورونيك من النسج إلى الأوعية اللمفاوية، ونقل موضع خلايا الدم البيضاء في الأوعية اللمفاوية والعقد اللمفاوية. [67]

١-٣-٤- العوامل البيئية:

تعدّ الأشعة فوق البنفسجية محرّضاً عند مرضى الوردية عبر تحريض الشدّة في الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية وزيادة التعبير عن عامل النسخ الرابع المُفعَّل وTLR2، كما تحرّض UVA التعبيرعن metalloproteinases (MMPs) وتحرّض UVB التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي وعامل نمو الأورمات الليفية. [68,69]

لدى مرضى الوردية مستويات أعلى من أنواع الأكسجين التفاعلية مما يسهم في الاستجابة الالتهابية في هذا المرض. [68,69]

وتوجد محرضات أخرى للوردية مثل العوامل المحرّضة للتوسع الوعائي كالحرارة إضافة لأشعة الشمس، كما يكون الجلد حساس جداً لعوامل غير محددة مما يشير إلى اضطراب وظيفته الحاجزية. [70,71]

وجدت إحدى الدراسات علاقة عكسية بين الوارد من الكافئين والوردية بينما لم يكن لاستهلاك المشروبات منزوعة الكافئين أي تأثير وقائي عليها. [72]

أشيع الأدوية التي قد تحرض الوردية أو تزيدها أو تحرض التهاب الجلد الشبيه بالوردية هي الستيروئيدات القشرية ومثبطات مستقبل عامل النمو البشروي EFGR. [73]

أثر الطعام الحار في الوردية محط تساؤل نظراً لعدم زيادة انتشار الوردية في الدول المشهورة بالطعام الحار كالهند وتايلاند والمكسيك. [74]

يعدّ التدخين عامل خطر للوردية ونمط الوردية (الحمامى–توسع الشعريات) أعلى بنسبة هامة عند المدخنين النشطين. [75]

كما وجدت إحدى الدراسات التحليلية عند ٤٩٤٥ أنثى أن زيادة استهلاك الكحول مرتبط مع زيادة عامة بخطر الوردية، والأكثر خطراً للوردية النبيذ الأبيض و liquor. [76]

أُجريَت دراسة حشدية في ٢٠١٧ أولى من نوعها لدراسة الارتباط بين البدانة وخطر حدوث الوردية وأظهرت أن البدانة تزيد خطر الوردية. [77]

أظهرت الدراسة أن كسب الوزن في بداية مرحلة البلوغ وزيادة البدانة المركزية يزيد خطر الوردية، والارتباط بينهما متماثل حتى في مجموعات مختلفة من حيث سوابق التدخين واستهلاك الكحول والنشاط الفيزيائي، مما يدلّ على وجود أثر معزول للبدانة في الوردية. [77,78]

كما أظهرت أن زيادة الوزن بعد عمر ١٨ بغض النظر عن BMI تعدّ عامل خطر للوردية بشكل مستقل عن الأمراض المزمنة الكبرى والعوامل النفسية والعوامل الهرمونية. [77-82]

كما أظهرت الدراسة وجود ارتباط بين الوردية ومحيط الخصر ومحيط الورك إذ يمثّلان عامل خطر للوردية.[83]

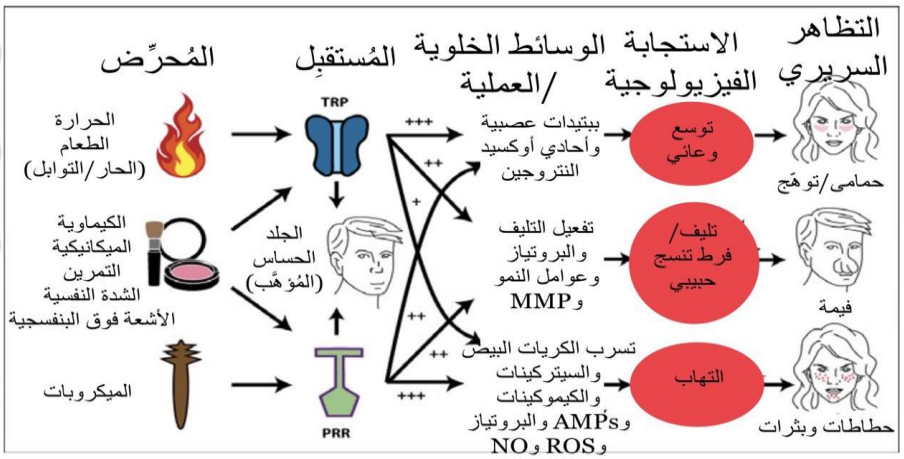
اقتُرِحَت آليات عدّة لتفسير الارتباط بين الوردية والبدانة، قد تكون الحالة الالتهابية المزمنة منخفضة الدرجة آلية أساسية، إذ تزيد البدانة من التعبيرعن السيتوكينات ماقبل الالتهابية مثل الانترلوكين ٦ IL-6 والعامل المنخر للورم ألفا TNFa وكلاهما مرتبطان بالآلية المرضية للوردية. [84-87]

ومن الآليات أيضاً التغيرات الوعائية المترافقة مع البدانة إذ تؤدي البدانة إلى اضطرابات بالبنية والوظيفة الوعائية [87,88]، مما قد يؤدي إلى التوسع الوعائي المُلاحَظ بالوردية.

بينما أوجدت دراستا حالة–شاهد سابقتان بأنه لا وجود لعلاقة بين البدانة والوردية. [89,90]

وبالمقابل أظهرت دراسة مقطعية في بولندا وجود علاقة مهمة إحصائياً بين زيادة BMI وشدة

الوردية.[91]



الشكل (١): يوضّح كيفية تحديد النمط الشكلي للوردية حسب المُستقبَلات المُفعَّلة من قبل المحرِّضات.[92]

١ – ٤ –التظاهرات السريرية:

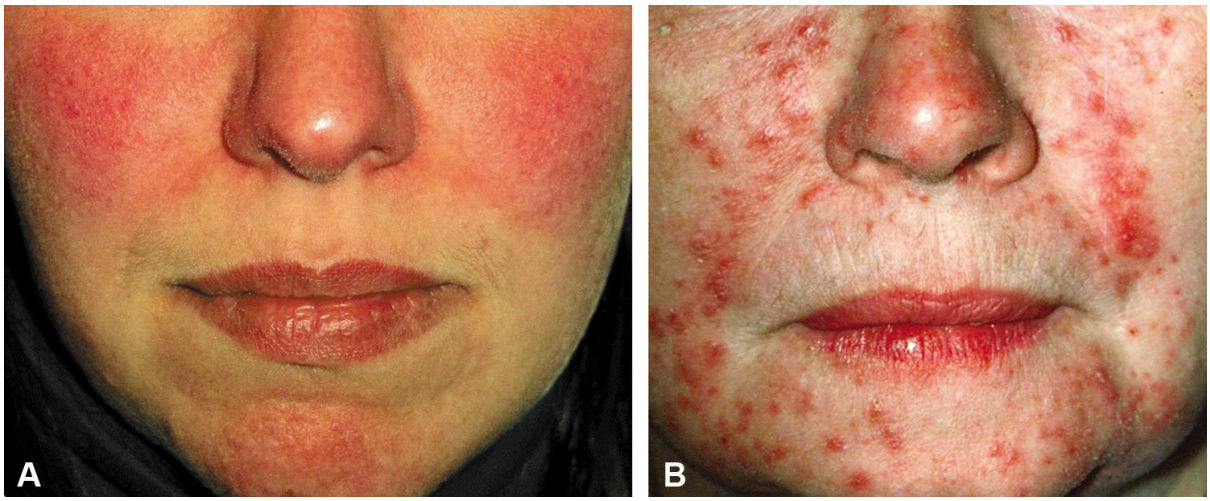
في ٢٠٠٢ صُنِّفَت الوردية إلى أربعة تحت–أنماط: الوردية الحمامية مع توسع شعريات Erythematotelangiectatic، الوردية الحطاطية البثرية papulopustular، الفيمة phymatous والوردية العينية ocular.[93]

في ٢٠١٧ دعمت Global Rosacea Consensus ROSCO الانتقال من تصنيف الوردية إلى تحت–أنماط إلى تشخيصها بالاعتماد على النمط الشكلي للوردية والتظاهرات السريرية عند المريض، فقُسِّمَت الوردية إلى أنماط شكلية (أو مظاهر) تشخيصية ومظاهر كبرى ومظاهر ثانوية (أو صغرى). [94,95]

أكد التصنيف الحديث للوردية على أهمية كل تظاهر من تظاهراتها وميّز المظاهر التشخيصية (العلامات) عن المظاهر الكبرى والثانوية (الأعراض). [93,94]

باختصار، تُعتبَر الفيمة والحمامى في مركز الوجه الثابتة المظاهر التشخيصية الوحيدة (علامات) للوردية، بينما يُعتبَر التوهج وتوسع الشعريات والحطاطات والبثرات الالتهابية أعراضاً كبرى ويُقترَح تشخيص الوردية فقط عند اجتماعها، يعدُّ الألم الحارق أو الواخز والوذمة والإحساس بالجفاف مظاهر ثانوية للوردية. [96,97]

من ثمّ يعتمد تشخيص وتدبير الوردية حسب التظاهرات السريرية. [98]



الشكل (٢): مظاهر الوردية A–حمامى وجهية، B–حطاطات وبثرات على الوجه. [96]

١-٤-١- المظاهر التشخيصية: [99]

١- تغيرات الفيمة: عبارة عن تثخن بجلد الوجه نتيجة تليف و/أو فرط تنسج غدي زهمي، أكثر ما تُصيب الأنف مما يعطي مظهر بصلي الشكل.

٢- الحمامى الثابتة: احمرار مستمر في منتصف الوجه، قد يشتدّ اشتداداً دورياً استجابةً لمحرّضات مختلفة. في أنماط الجلد الداكن (النمط الخامس والسادس) قد يضعف كشف الحمامى عيانياً.

١-٤-٢- المظاهر الكبرى: [99]

١- التوهّج/ الحمامى العابرة: زيادة مؤقتة باحمرار مركز الوجه، قد يتضمن إحساسا بالدفء، الحرارة، حس حرق و/أو ألم.

٢- الحطاطات والبثرات: حطاطات وبثرات حمراء عادةً في مركز الوجه، قد يكون البعض منها أكبر وأعمق.

٣- توسع الشعريات: أوعية مرئية في منطقة منتصف الوجه ولكن ليس فقط في منطقة جناحي الأنف.

١-٤-٣- المظاهر الصغرى: [99]

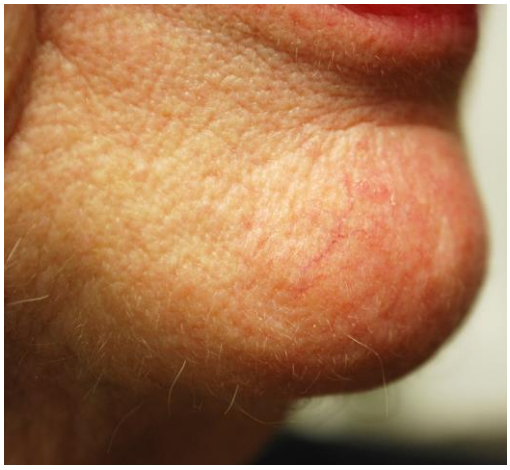
١- الإحساس بالحرق في الجلد: شعور بعدم الراحة أو الألم من الحرارة عادةً في منطقة مركز الوجه.

٢- الإحساس بالوخز في الجلد: شعوربالوخز أو شعور حاد غير مريح أو مؤلم عادةً في منطقة مركز الوجه.

٣- الإحساس بالجفاف في الجلد: شعور بأن الجلد قاسي وقد يكون مشدود، وسفي و/أو حاكّ.

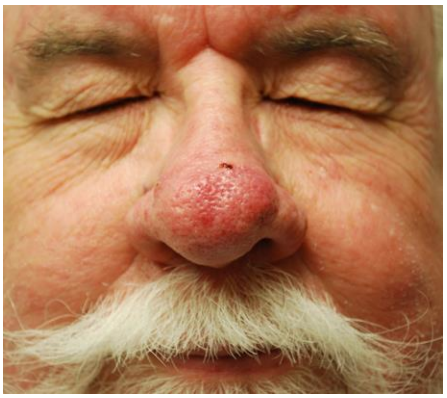
٤- الوذمة: تورم موضع بالوجه قد يكون طري أو قاسي، والوذمة غير انطباعية وقد تكون محدّدة لذاتها من حيث المدة أو ثابتة.

الشكل (٣): حمامى في منتصف الوجه. [102]



الشكل (٤): توسع شعريات الذقن. [102]

الشكل (٥): الآفات الالتهابية للوردية من حطاطات وبثرات.[102]



الشكل (٦): فيمة الأنف. [102]

١-٤-٤- التظاهرات العينية: [99]

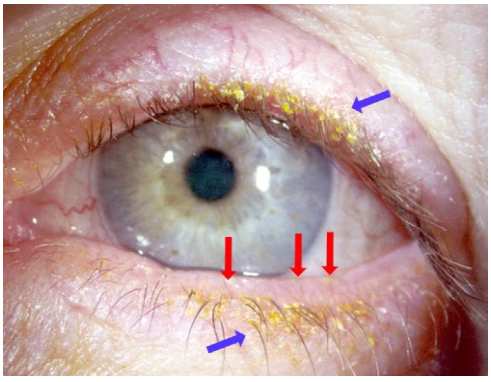
١- توسع شعريات حافة الجفن: أوعية دموية حول حواف الأجفان، قد يصعب كشفها مرئياً عند أنماط الجلد الداكن (اللنمط الخامس والسادس).

٢- التهاب الأجفان: التهاب حواف الجفن، أشيع ما يبدأمن سوء وظيفة غدد ميبوميوس.

٣- التهاب القرنية: قد يؤدي إلى عيوب بالرؤية وفي الحالات الشديدة إلى فقدانها.

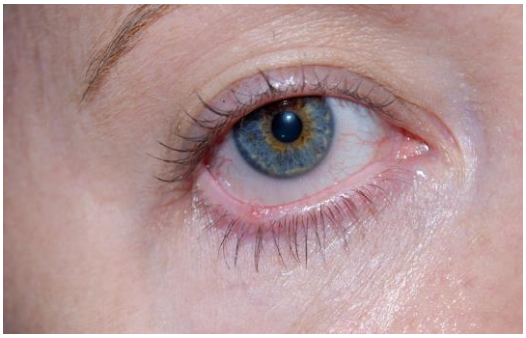
٤- التهاب الملتحمة: التهاب الأغشية المخاطية المبطّنة للوجه الداخلي للأجفان والملتحمة البصلية. يترافق عادةً مع احتقان وعائي ووذمة بالملتحمة.

٥- التهاب العنبية الأمامية: التهاب بالقزحية و/أو الجسم الهدبي.

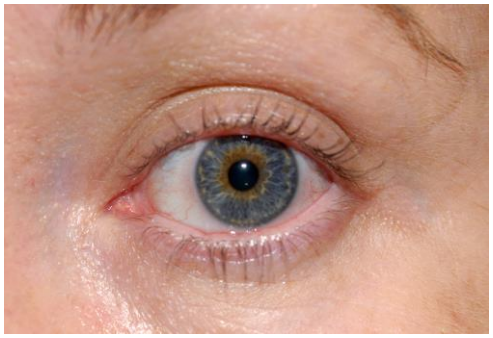


الشكل (٧): الوردية العينية، توسع شعريات حواف الأجفان مع تراكم جلبات عسلية.[96]

الشكل (٨): الوردية العينية، توسع شعريات على الجفن العلوي.[102]



الشكل (٩): الوردية العينية، حبيبوم على الجفن السفلي نتيجة سوء وظيفة غدد ميبوميوس، التهاب مع تندب والتهاب ملتحمة خفيف.[102]



الشكل (١٠): الوردية العينية، تندب حافة الجفن السفلي نتيجة هجمات متكررة من الالتهاب. [102]

التوهج مطوّل في الوردية وتعد الحمامى في مركز الوجه الثابتة علامة أساسية بها، وتعف عن المنطقة حول الفم وحول العين، وتغيب الزؤانات تغيباً كاملاً، وقد تظهر آفات حبيبومية في المراحل اللاحقة، وقد تمتد

الآفات الحطاطية البثرية من مركز الوجه إلى العنق والفروة. [100,101]

قد تتطور الفيمة بشكل معزول أو مع بقية أنماط الوردية والأشيع هي فيمة الأنف مع سيطرة لإصابة الرجال.[102]

تتضمن الفيمة أيضاً الذقن gnatophyma والجبهة metophyma والأذن otophyma والأجفان blepharophyma. [102]

يكون لدى الجلد المُصاب عتبة أخفض للإحساس بالألم نتيجة الحرارة من الجلد السليم. [103]

أشيع تظاهرات الوردية خارج الجلدية هي الوردية العينية إذ تصيب الوردية غدد ميبوميوس ، ويتغير إفرازها meibum من حيث الكمية والنوعية. [104]

ويؤدي هذا إلى متلازمة جفاف العين مع نقص إنتاج الدمع عند قياس عبر اختبار شريمر Schrimer. حيث يعادل متوسط الزمن اللازم لتحطم الدمع الملون بالفلورسيئين تقريباً نصف الوقت المُقاس عند الشواهد الأصحاء ومتوسط أوسمولية الدمع أعلى في الوردية أيضاً. تصبح كل هذه العلامات السريرية واضحة قبل أن يراجع بها المريض.[105]

يتطور لدى مرضى الوردية العينية التهاب بغدد ميبوميوس في ١٠٠% من الحالات، التهاب أجفان أمامي في ٨٣%، اعتلال قرنية نقطي في ٦٧%، بَرَدَة في ٥٠%، توعٍّ حديث بالقرنية في ٥٠% وارتشاحات تحت الظهارة في ١٦.٦%.[106]

١-٥-تصنيف شدة الوردية:

يُصنّف النَّمطِ الحمامي مع توسُّع الشَّعريَّاتِ حسبَ الشدَّةِ إلى ثلاث درجات (الشكل ٣): [106]

- درجة خفيفة (درجة ١): توهُّجٌ خفيفٌ أحياناً، حُمامى خفيفة، توسُّعُ شعريَّات قليل.
- درجة متوسطة (درجة ٢): توهُّجٌ متكرِرٌ مزعجٌ، حُمامى متوسطةُ الشدَّةِ، توسُّعُ شعريَّات متعدد.
- درجة شديدة (درجة ٣): توهُّجٌ متكرِرٌ شديدٌ، حُمامى شديدة بارزة، توسُّعُ شعريَّات شديد وقد تحدثُ وذمةٌ.

تصنَّفُ الورديَّةُ الحطاطيَّةُ البثريَّة حسبَ الشدَّةِ إلى ثلاثِ درجات: [١٠٦]

- درجة خفيفة (درجة ١): عددٌ قليلٌ من الحطاطاتِ و/أو البثراتِ، حُمامى خفيفة.
- درجة متوسطة (درجة ٢): حطاطاتٌ و/أو بثراتٌ متعدِدةٌ، حُمامى متوسطة.
- درجة شديدة (درجة ٣): اندفاعٌ حطاطي و/أو بثري شديد، حُمامى شديدة بارزة، قد يوجد
- لويحات حمامية مع وذمة أحياناً.

تُصنَّف فيمةُ الأنفِ حسب شِدَّتها إلى ثلاثِ درجات: [١٠٦]

- درجة خفيفة (درجة ١): انتفاخٌ، توسُّعٌ بسيطٌ في فوهاتِ الأجربةِ، لا يكونُ فرطُ تصنع النَّسيجِ الضَّامِ أو الغددِ الزَّهميَّةِ واضحاً، لا تغيُّرٌ في حواف الأنفِ.
- درجة متو سطة (درجة ٢): تورُّمٌ متوسطٌ، توسُّعٌ متوسطُ الشدَّةِ لفوهاتِ الأجربةِ، فرطُ تصنّع خفيف في النسيجِ الضَّامِ و/أو الغددِ الزهميَّةِ، تغيُّرٌ في انتظامِ حوافِ الأنفِ لكن دونَ تشكُّلِ عقيدات.
- درجة شديدة (درجة ٣): تورُّمٌ ملحوظٌ، توسُّعٌ شديدٌ لفوهاتِ الأجربةِ، فقد انتظامِ حواف الأنفِ بسبب فرطِ تصنُّعِ الغددِ الزهميَّةِ و/أو النَّسيجِ الضَّامِ مع تشكُّلِ عقيدات.

تُصَنَّف الورديةُ العينيَّةُ حسبَ شدَّتها إلى ثلاثِ درجات (الشكل ٧): [١٠٦]

- خفيفة (درجة ١): حكَّةٌ خفيفةٌ، جفافٌ أو حسُّ رمل داخلَ العين، توسُّفٌ ناعم على حافَّةِ الجفن، توسُّع شعريَّات على حافَّةِ الجفنِ واحتقانٌ خفيفٌ بالملتحمة.
- متوسطة (درجة ٢): إحساس حرق أو لذع، تجلُّبٌ، حُمامى و/أو وذمةٌ في حافَّةِ الجفنِ، التهابُ ملتحماة مُثبَت، بَرَدة.
- شديدة (درجة ٣): ألمٌ، حساسيَّة ضيائيَّةٌ، تشوشُ رؤية، خسارةُ الرُّموش، التهابُ ملتحمة شديد، اضطراباتُ القرنيَّةِ مع احتمالِ فقدِ الرُّؤية، التهابُ ما فوق الصلبة، التهابُ القزحيَّةِ.

١-٦-تشخيص الوردية:

عادة ما يكونُ التَّقييمُ السَّريريُّ للمريضِ كافياً لتَشخيصِ الورديَّةِ. يمكنُ وَضع التَّشخيصِ بناءًعلى تقييمِ

المظاهرِ التَّشخيصيَّةِ الرَّئيسيّةِ والثَّانويَّةِ. يتطلَّبُ التَّشخيصُ وجودَ مظهر (نمط ظَاهِري) تشخيصي واحد على الأقل أو مظهرين كبيرين. [96,97]

الجدول (1): المظاهر التشخيصية والكبرى والثانوية للوردية: [96,97]

المظاهر الثانوية	المظاهر الكبرى	المظاهر التشخيصية
الإحساس بالحرق	التوهج/ الحمامى العابرة	حمامى مركز الوجه الثابتة المتفاقمة بالعوامل المحرّضة
الإحساس بالوخز	الحطاطات والبثرات الالتهابية	تغيرات الفيمة
الوذمة	توسع الشعريات	
الإحساس بجفاف الجلد	التظاهرات العينية: توسع شعريات حافة الجفن، التهاب الأجفان، التهاب القرنية، التهاب الملتحمة والتهاب الصلبة والقرنية	

والخزعة النسيجية للوردية غير ضرورية عادةً، ونلجأ للخزعة فقط في الحالات غير مُؤكَّدة التشخيص أو لنفي التشاخيص الأخرى، ولا توجدُ دراسات مخبريَّةٌ مصليَّةٌ مفيدةٌ للتَّشخيصِ.[٩٧]

١-٧-العوامل المُحرِّضة للوردية: [107,108]

- التعرض للشمس
- الضغط العاطفي
- المناخ الحارّ
- الرياح
- النشاط الشاقّ
- استهلاك الكحول
- المناخ البارد
- الطعام كثير التوابل
- بعض منتجات العناية بالبشرة
- المشروبات الساخنة
- بعض منتجات التجميل (المولّدة للزؤان)
- الأدوية (الستيروئيدات الموضعية، النياسين، حاصرات بيتا)
- منتوجات الحليب

العوامل المسببة لتوهج الوجه: مثل: [109]

- مخرشات الوجه مثل الصوابين والمناديل الكحولية
- تغيرات المناخ والفصول
- الجراثيم مثل الملوية البوابية

١-٨-اضطرابات ذات علاقة بالوردية:

١-٨-١- الوردية الخاطفة Rosacea Fulminans:

حالة نادرة شديدة من الوردية، تتصف بطفح وجهي مفاجئ من بثرات كبيرة ملتحمة وعقيدات وبنى كيسية مع حمامى ووذمة منتشرتين، تصيب مركز الوجه والجبهة والذقن. [110-112]

تغيب عادةً الإصابة خارج الوجهية والأعراض الجهازية. [113]

ذُكِرَت الوردية الخاطفة في الأدب الطبي تحت مسميات مختلفة كتقيح الجلد الوجهي والوردية المكبة والوردية الخاطفة، كما صُنِّفَت سابقا كمتغير للعدّ. [114-116]

تميل لإصابة الإناث بصورة مسيطرة وتحدث بين سن ٢٠-٤٠، الحالات عند الذكور غير شائعة. [117-120]

بينما تميل لإصابة الذكور في عمر أكبر (متوسط عمر الإصابة ٤٤.٤ سنة). [120]

في كلا الجنسين، تغيب الزؤانات والأعراض الجهازية، وذُكِرَ تواجد التوهج والوردية بنسبة ٨٠% من الحالات.[121]

كما ذُكِرَت التبدلات الهرمونية كالحمل والضهي أو التغيرات باستعمال مانعات الحمل الفموية استعمالاً شائعاً عند الإناث المُصابات قبل بدء المرض.

قد يشير ترافق هذه الحالة مع العوامل الهرمونية والمحرّضات الانفعالية إلى أثر كامن لاضطراب التنظيم الوعائي العصبي بآليتها المرضية بشكل مشابه للنمط الحمامي متوسع الشعريات للوردية. [122]

ويكون هناك خطر لحدوث تندّب وتشويه. [123]

الشكل (١١): الوردية الخاطفة حيث نلاحظ حطاطات وبثرات وخراجات كيسية على خلفية من الحمامى والوذمة الوجهية. [114]

١-٨-٢- متلازمة موربيان Morbihan syndrome:

كيان نادر أيضاً أكثر ما يحدث عند القوقازيين، يتظاهر بتوهج ناكس وتوسع شعريات مترافق مع وذمة وجهية منتشرة مما يشير لتورّط الأوعية اللمفية. [124]

أول ما وُصِف من قبل طبيب الجلدية الفرنسي روبيرت ديغوس Robert Degos في ١٩٥٧ حيث وُرِدَت أول حالة من المنطقة الفرنسية موربيان Morbihan ومن ثمّ سُمّيَ بتسميات عدّة تتضمن الوذمة الوجهية الصلبة الثابتة والوذمة اللمفية للوردية. [124]

سريرياً، يتظاهر بحمامى متناظرة ثابتة مزمنة ومتكررة مع وذمة صلبة في الثلثين العلويين من الوجه (منطقة الوجنتين والمقطب والأجفان والجبهة). [125]

مؤخراً، أظهرت الدراسات النسيجية المناعية الكيميائية زيادة بالتعبيرعن D2-40 في البطانة اللمفية في الجلد المُصاب مما يقترح وجود عيب أولي في التكون الوعائي اللمفي مشارك بالإمراضية. [125]

يشاهد المرض عادةً عند القوقازيين وذكر في الأدب الطبي مريض هندي واحد. [128]

المرض تظاهر ممكن لتأثيرات نوب الوردية المتكررة على التوسع الوعائي وللالتهاب المزمن، افترض

بعض المؤلفين أنه قد ينتج عن عيب أولي بالأوعية اللمفية، وقد تنتج التظاهرات السريرية عن خلل بالبنية الوعائية الجلدية الموضعية وعدم توازن بين إنتاج وتصريف اللمف. [127]

أظهر التصوير بالأمواج فوق الصوتية ومقياس الجريان دوبلر الليزري وجود عيب مَسبَق بالتصريف اللمفي في الجلد المُصاب عند أحد المرضى. [127]

بدء داء موربيان بطيء عادةً بتورمات متقطعة عكوسة تتطور لتصبح تورم دائم وتسمك بالجلد، قد توجد مظاهر أخرى للوردية مثل توسع الشعريات والحطاطات والبثرات.

قد يؤدي إلى تشوه محيط الوجه وتأذّي الرؤية نتيجة تضيّق مجال الرؤية ويسبب شدة نفسية. [128]

السبب غير معروف وقد اقتُرِحَت عوامل عدّة مثل اضطراب التنظيم الموضعي للأوعية اللمفية والانسداد اللمفي بالحبيبومات والناسجات والالتهاب المزمن الناتج عن الوردية الذي يدبّر النسيج الضام الداعم حول الأوعية اللمفية. [129]

كما قد تؤدي البدينات المرتشحة حول الأوعية اللمفية الجامعة أثراً مهماً بالإمراضية ولكن لا تعد البدينات موجودات نسيجية ثابتة. [130]

الشكل (١٢): داء موربيان عند ذكر ٧٠عام لديه وذمة مزمنة غير انطباعية في المنطقة حول الحجاج. [126]

ذُكِرَت حالة عن ترافق داء موربيان مع وذمة قضيبية صفنية عند ذكر ٢٣ سنة، إذ راجع بشكوى تورم

واحمرار بالأجفان العلوية منذ سبعة سنوات، بدأ التورم في الأجفان العلوية ثم تطور خلال السنوات اللاحقة ليشمل الجبهة والخدّين، لم يذكر المريض أي ألم أو حكة أو تفاقم الأعراض بعد التعرض للشمس. لم توجد لديه أية سوابق لترافقها مع حساسية تجاه الطعام أو الشدة أو التماس أو أية أعراض عينية، كما شُخِّص له قبل سنتين من بدء هذه الشكوى الوجهية وذمة قضيبية صفنية أولية حيث طور تورم قضيبي صفني مترقٍّ تسبب بانسداد بولي وصعوبة بإرجاع القلفة إضافة إلى تشوه بشكل القضيب وزيادة تغصّن جلد الصفن مع ندب. [131]

وُضِعَ تشاخيص تفريقية عدّة (داء موربيان، متلازمة ملكرسون–روزنتال، ساركوئيد، حبيبوم وجهي) وبالاعتماد على الموجودات المخبرية والشعاعية والنسيجية (مع استخدام الملونات) والكيمائية المناعية النسيجية شُخِّص داء موربيان ونُفيَت بقية التشاخيص التفريقية. [131]

١-٨-٣- التهاب الجلد حول الفوهات Periorificial dermatitis:

مرض التهابي مزمن يتظاهر بآفات حطاطاية وبثرية على الوجه والمناطق حول الفوهات (الأشيع حول الفم ومن ثم حول الأنف وحول العين). قد تحدث حكة و/أو إحساس بالحرق. [132]

قد يُثار الالتهاب أو يتفاقم باستخدام الستيروئيدات الموضعية على الوجه أو عند المرضى ممن يستخدمون الستيروئيدات الإنشاقية.

يعدُّ بعض المؤلفين أن التهاب الجلد حول الفوهات نمطٌ من الوردية الطفلية إذ الموجودات النسيجية المرضية والاستجابة على العلاج متماثلة. [133]

ذُكر نادراً وجود آفات (قليلة عادةً) خارج الوجه مثل العنق وأعلى الصدر والرُسُغ والمنطقة المحيطة بالفَرْج.

قد نجد توسف، و يعف التهاب الجلد حول الفوهات بشكل مميز عن الحافة القرمزية، معظم المرضى من النساء بين سن ٢٠ و٤٥، ولكنه قد يصيب أيضاً الأطفال. [134,135]

التهاب الجلد حول الفوهات الحبيبومي الطفلي: متغير من التهاب الجلد حول الفوهات يصيب الأطفال قبل البلوغ.[136]

يتظاهر نموذجياً بطفح صغير العقيدات في مركز الوجه مع ميل لإصابة المناطق حول الفم والعين والأنف. [137]

يشكو البالغون بشكل شائع من إحساس شديد بالحرق مترافق مع حمامى وتوسف.

بينما أظهرت دراسة عند الأطفال أن ١٩% يعانون من حكة و٤% فقط يعانون من إحساس بالحرق.[134]

تتراوح مدة المرض من أسبوعين إلى ٤ سنوات.

شُفيت معظم الحالات عفوياً، وطوّر بعض المرضى تندب ضموري نقطي قد يكون نتيجة العملية الالتهابية.[138]

لا توجد تظاهرات جهازية. [137]

ولكن قد يطور بعض المرضى شدة نفسية نتيجة المظهر المشوه للطفح.[135]

قد تسلك آفات التهاب الجلد حول الفوهات سير مزمن وتتطور إلى نمط ذِئبي مسببة تندب دائم على الوجه.[139]

الشكل (١٣): التهاب الجلد حول الفوهات نتيجة استخدام ستيروئيدات إنشاقية، نلحظ حطاطات حمامية حول الفم تعف عن الحافة القرمزية للشفاه. [139]

١-٨-٤- الوردية الحبيبومية Granulomatous rosacea:

حالة جلدية التهابية تتصف بحطاطات وعقيدات قاسية على جلد سليم ظاهرياً، مشابهة لالتهاب الجلد حول الفوهات ولكن ذات سير أكثر إزماناً، ويُعتَقَد أنها متغير من الوردية بالاعتماد عموجودات حبيبومية سريرية

ونسيجية فريدة. [140,141]

تتضمن آفات الوردية الحبيبومية حطاطات أوعقيدات صلبة وحيدة الشكل بلون أصفر أو أحمر أو بني أو بلون الجلد تتوضّع حول العين والأنف والفم على جلد طبيعي نسبياً. [142]

تتوضع الحطاطات المميزة تموضعاً نوعياً على الحافة الوحشية للوجه وعلى العنق تحت الفك السفلي. [143]

قد نجد علامات أخرى للوردية كالتوهج أو الحمامى أو توسع الشعريات ولكنها غير ضرورية للتشخيص. [142]

لكن إن كان لدى المريض تداخل بين الوردية والوردية الحبيبومية فقد نجد أعراض مثل الشعور بالحرق أو الوخز او الحكة أو التورم الوجهي أو التخريش. [144]

في دراسة مرجعية ل٥٣ مريض مُصاب بالوردية الحبيبومية، وجدت عند ١٥% منهم آفات خارج الوجه في الأذنين والعنق والإبط والأكتاف والمغبن والفخذين والركبتين. [143]

تميل الوردية الحبيبومية للإزمان حيث أنها صعبة العلاج وذات استجابة غير متوقعة لعلاجات الوردية المعيارية، وبالاعتماد على حالات في الأدب الطبي، تراوحت مدة السير السريري من ٦ أشهر إلى ٤ سنوات. [145]

لا تترافق عادةً مع إصابة أعضاء أخرى.

تصيب عادةً صغار البالغين ذوي البشرة الفاتحة. [146]

وبصورة أساسية عند النساء متوسطات العمر. [147]

وُصِفَت عدة محرضات لها مثل الوردية كالستيروئيدات الجهازية والموضعية والأشعة فوق البنفسجية والحرارة والطعام كثير التوابل والكحول والعضيات المعدية المتضمنة عث الدويدية والجراثيم المعدية المعوية. [143,148]

في دراسة عام ٢٠٠٨ لعينات مرضية مأخوذة من ٢٤ مريض مصاب بالوردية الحبيبومية وُجدَت الدويدية الجريبية قي ٧ حالات فقط ووجدت هذه الدويدية ضمن الحبيبومات مما اقترح دورها بالآلية المرضية لهذه الحالات على الأقل. [149]

الشكل (14): الوردية الحبيبومية، حطاطات صلبة في المناطق حول الفم وحول العين وحول الأنف.[139]

١-٨-٥- الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب Idiopathic facial aseptic granuloma:

حالة جلدية تتظاهر بوجود واحد أو عدد قليل من عقيدات حمراء إلى بنفسجية على الخدود، لا عرضية عادةً.

الموجودات النسيجية مماثلة للوردية الحبيبومية ووُصِفَت عند أطفال لديهم بَرَدة ناكسة لذلك اعتقد أنه يجب اعتبارها شكل من الوردية الحبيبومية. [150]

أول ما وُصِفَ في ١٩٩٩ من قبل مجموعة من أطباء جلدية فرنسيين ودُعِيَ تقيح جلد الوجه البارد pyodermite froide du visage بسبب تشابهه مع الخراج لكن مع علامات التهابية قليلة جداً. [151,152]

هو حالة سليمة مزمنة ونادرة تحدث عند الأطفال بين عمر ١١ شهراً و١٣ سنة ويُشفى عادةً دون تندب. [151,152]

يتصف بعقيدات وجهية التهابية غير مؤلمة تتظاهرعادةً كآفة وحيدة متوضعة في منطقة محددة من الخد مثلثية الشكل، محددة بالحافة الخارجية للحجاج والزاوية الشفوية وفص الأذن. [151,153]

سير الحبيبوم مُطوَّل وقد يُشفى عفوياً. [153]

في دراسة شملت ٣٨ طفل في فرنسا وُجِد أن ٤٠% من المرضى المصابين بالحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب لديهم اثنين أو أكثر من معايير الوردية، وعند وجود عقيدات متعددة قد تكون النسبة المئوية أكثر من ٨٠%. [154]

أظهر التصوير بالأمواج فوق الصوتية موجودات مختلفة حسب تطور الآفات، تبدأ بآفة لا متجانسة، ناقصة الصدى مع حواف قليلة التحدد وزيادة التوعي في المحيط و/أو الداخل.

بينما يتغير ذلك مع الوقت إلى آفة ناقصة الصدى أيضاً لكن متجانسة مع حدود أوضح وتوعٍّ مُخفَّض.

الأمواج فوق الصوتية أداة مفيدة في التشخيص التفريقي ومتابعة الأطفال المُصابين بهذا الحبيبوم. [155]

الشكل (١٥): الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب، نلاحظ عقيدة حمامية على خد طفل قبل وبعد المعالجة (الصورة على اليمين)، كما نلاحظ المثلث الدالّ على أشيع مناطق تطور الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب. [149]

١-٨-٦- الذأب الوجهي الدخني المنتشر Lupus miliaris disseminates faciei:

جلاد التهابي نادر، أول ما وُصِف من قبل Fox عام ١٨٧٨. [156]

آليته المرضية غير معروفة، رُبِط بدايةً بالخمج بالمتفطرة السلية نتيجة وجود النخر الجبني المركزي في الدراسات النسيجية ولكن باستخدام الزرع وPCR لم يوجد أي دليل على المتفطرة. [157]

ثمّ اعتقد أنه نمط من الساركوئيد.

حالياً يُعدّ نمطاً من الوردية الحبيبومية أو في بعض الحالات التهاب جلد حبيبومي حول الفوهات.

وقوعه غير معروف لكنه غير شائع. [158]

أشيع ما يحدث عند البالغين الصغار بين العقد الثاني والرابع. [158]

يصيب كلا الجنسين لكن معظم الحالات التي ذُكرَت عند الذكور. [157]

الحالات نادرة عند الأطفال [159]وكبار السن. [160,161]

سريرياً يتظاهر بطفح حطاطي بني مصفر أو بني محمر، لا عَرَضي يصيب مركز الوجه خاصةً الأجفان. [157,162]

ذُكرَت تظاهرات خارج وجهية في أماكن أخرى كالإبطين [163]أو اليدين. [164]

يُشفى عادةً عفوياً خلال ١٢-٢٤ شهر، [157,165] ويترك عادةً عدة ندب نقطية وتصبغ.

رغم شفائه العفوي، لم يتمكن أي علاج من منع ندبه المشوّهة.

الشكل (١٦): الذأب الوجهي الدخني المنتشر، حطاطات حمامية صغيرة متعددة على الجبهة والخدين والجفن العلوي.[161]

الشكل (١٧): الذأب الوجهي الدخني المنتشر، حطاطات حمامية صغيرة متعددة على الخد الأيمن وجانب الأنف. [161]

١-٩-التشريح المرضي:

١-٩-١- التشريح المرضي للوردية:

الخزعة النسيجية غير ضرورية عادةً، ونلجأ للخزعة فقط في الحالات غير مُؤكَّدة التشخيص أو لنفي التشاخيص الأخرى.

وتظهر ارتشاح حبيبومي أدمي بارز وكثيف حول الأجربة الشعرية، ويتكون من تجمع ناسجات ظهارانية وأحياناً خلايا عرطلة متعددة النوى مع خليط كثيف من اللمفاويات الصغيرة وبعض الخلايا البلازمية، قد نجد تمزق بظهارة القمع مع عدلات، ونخر ضمن الحبيبومات وتوسع وعائي في الأدمة الحليمية. [166,167]

في آفات الحمامى وتوسع الشعريات نجد توسع وعائي سطحي وارتشاح حول وعائي منحفض الدرجة من الناسجات واللمفاويات وبعض الخلايا البلازمية. [168]

في الحطاطات نجد ارتشاح التهابي بارز حول وعائي وحول جريبي في الأدمة العلوية والمتوسطة مكون من اللمفاويات والعدلات والخلايا البلازمية.

في البثرات نجد تراكم سطحي من العدلات تمتد ما بعد الجريبيات (خلافاً للعد الشائع).

في الفيمة فرط تنسج بالغدد الزهمية وسدادات جريبية وتوسع شعريات وتثخن وتليف واضحين بالأدمة وترسب كثيف للميوسين الأدمي. [169]

١-٩-٢- التشريح المرضي لداء موربيان:

تتضمن وذمة بالأدمة مع توسع بالأوعية الدموية وتليف حول جريبي مع ارتشاح حول وعائي وحول جريبي من الناسجات واللمفاويات.

ممكن أن نجد بصورة نادرة زيادة بالبدينات وقد يكون نزع تحببها سبباً بترسب الكولاجين والارتكاس الليفي المُشاهَد بداء موربيان. [170]

قد نجد فرط تنسج بالغدد الزهمية وقد نجد حبيبومات بشكل نادر.

ذُكر بحالة وجود توسع وتأذي بالأوعية اللمفية مع حبيبومات ظهارانية قريبة وانسداد لمفاوي. [171]

١-٩-٣- التشريح المرضي للوردية الخاطفة:

لا حاجة للخزعة لأن الموجودات النسيجية غير نوعية. [172,173]

حيث نجد ارتشاح التهابي أدمي سطحي وعميق يتألف من العدلات واللمفاويات والحمضات مع انحياز للبنى الزهمية وحول الجريبات. [174-177]

١-٩-٤- التشريح المرضي للحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب:

موجودات نسيجية مماثلة للوردية إذ نجد التهاب حول جريبي وحبيبومات والتهاب جريبي ولمفاويات محيطة بالناسجات الظهارانية. [178,179]

١-٩-٥- التشريح المرضي للوردية الحبيبومية:

حبيبومات غير متجبنة من الخلايا الظهارانية مع ارتشاح مختلط. [180]

١-٩-٦- التشريح المرضي لاتهاب الجلد حول الفوهات:

ارتشاح لمفاوي حول وعائي وحول جريبي. [181]

١-٩-٧- التشريح المرضي للذأب الوجهي الدخني المنتشر:

حبيبومات ظهارانية أدمية مع نخر مركزي ومُحاطة بارتشاح لمفاوي مع خلايا عرطلة متعددة النوى. [165]

يجي نفي وجود جسم أجنبي أو متفطرات أو فطورعبر التلوين ب Ziehl-Neelsen وperiodic acid-Schiff.

عادة يوجد تداخل بين الموجودات النسيجية للذأب الدخني والوردية الحبيبيومية لكن يتميز الذأب بوجود الحبيبومات ذات النخر المركزي.

١-١٠-التشاخيص التفريقية:

١-١٠-١- التشاخيص التفريقية للوردية:

١) العد الشائع (تغيب الزؤوانات في الوردية ويغيب التوهج وتوسع الشعريات والأعراض العينية في العد الشائع لكن قد يترافق المرضان قبل البلوغ وعند اليافعين). [182]
٢) الساركوئيد.
٣) التهاب الجلد الضيائي (يتطور الطفح على عدة أجزاء من الجسم المُعرَّضة للضياء). [183]
٤) التهاب الجلد الزهمي (ذو توزع مختلف حيث يشمل الفروة والحاجبين والثلم الأنفي الشفوي). [183]
٥) التهاب الجلد بالتماس (يترافق مع حكة ويتحسّن مع الوقت ومع إزالة المُسبِّب). [183]
٦) الذئبة الحمامية الجهازية (نادراً ما تتضمن بثرات). [183]
٧) التهاب الجلد التأتبي.
٨) التهاب الأجربة.
٩) أدواء البدينات.

١-١٠-٢-التشاخيص التفريقية للحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب:

١) الأورام السليمة كورم مطرق الشعرة. [150,151]
٢) الكيسات البشروية والجلدانية. [150,151]
٣) البَرَدة. [152]

٤) الحبيبوم الأصفر الشبابي. [152]
٥) وحمة سبيتز. [150,151]
٦) الأورام والتشوهات الوعائية كالأورام الوعائية. [185]
٧) التشوهات الشريانية الوريدية. [152]
٨) الحبيبوم متوسع الشعريات. [152]
٩) العد العقيدي الكيسي. [185]
١٠) حبيبوم الجسم الأجنبي. [150,151]
١١) الأُكال. [152]
١٢) الحبيبوم المقيح. [150,151]
١٣) الأخماج الجرثومية والفطرية والطفيلية وبالمتفطرات. [185]

١-١٠-٣-التشاخيص التفريقية لداء موربيان:

الحبيبومات الأخرى والحالات الالتهابية بالوجه: [186]

١) الساركوئيد.
٢) الحبيبوم الفموي الوجهي.
٣) الذئبة الحمامية الجهازية.
٤) حبيبوم الجسم الأجنبي.
٥) صلابة الجلد لبوشكه Buschke.
٦) الذأب الشائع.
٧) اللمفوما الجلدية الكاذبة.
٨) التهاب الجلد بالتماس الاليرجائي (يُنقى باختبار الرقعة).

١-١٠-٤-التشاخيص التفريقية للوردية الحبيبومية:

١) التهاب الجلد حول الفم. [187-189]
٢) التهاب الجلد حول الفوهات الحبيبومي المزمن. [187-189]
٣) الذأب الوجهي الدخني المنتشر. [187-189]
٤) الساركوئيد. [187-189]
٥) التدرن الجلدي. [187-189]

١-١٠-٥-التشاخيص التفريقية لالتهاب الجلد حول الفوهات:

١) الوردية الحبيبومية. [187-189]
٢) التهاب الجلد حول الفوهات الحبيبومي المزمن. [187-189]
٣) الذأب الوجهي الدخني المنتشر. [187-189]
٤) الساركوئيد. [187-189]
٥) التدرن الجلدي. [187-189]
٦) التهاب الجلد بالتماس الاليرجائي والتخريشي.[١٨٤]
٧) داء الناسجات الرأسي السليم.[١٨٤]

١-١٠-٦-التشاخيص التفريقية للوردية الخاطفة:

الأمراض الالتهابية والخمجية مثل: [190]

١) التهاب الأجربة.
٢) الأخماج الفطرية العميقة.
٣) الخمح بالمتفطرات اللانموذجية.

تمتاز عنها بسلبية المسحات الجرثومية وندرة ارتفاع الكريات البيض وندرة الأعراض الجهازية وضعف الاستجابة على العلاج الوحيد بالصادات.

١-١١-المعالجة:

١-١١-١-التوصيات العامة للعناية بالجلد:

يمكن للالتزام بتوصيات العناية بالجلد واستخدام منتجات غير مُخرِّشة للجلد أن يمنع نوبات تحرّض الوردية ويحسن جودة الحياة عند المريض. [191]

يجب تحديد المحرِّضات عند كل مريض عن طريق تسجيل كل تعرّض أو طعام أو نشاط يثير الوردية لدى المريض بهدف تجنبه. [192]

إن اختيار منتجات العناية بالجلد المناسبة يحسّن ويحافظ على سلامة الطبقة المتقرنة كحاجز ويقلل

حساسية الجلد. [193]

كما تحسّن الغسولات والمرطبات اللطيفة من رضا وارتياح المريض.

يجب أن تكون الغسولات خالية من العطور وخالية من المواد الكاشطة مع درجة حموضة معتدلة إلى حامضية قليلاً. [194]

وتتضمن الغسولات المَنصوح بها: الغسولات الخالية من الدهون وغيو المؤلكلة وسوائل التنظيف المصنوعة للجلد الحساس. [194]

يجب غسل الوجه بلطف باستخدام رؤوس الأصابع وتجنب استخدام المواد الكاشطة مع تجفيف الجلد تجفيفاً غير كامل حتى نحسّن امتصاص المرطبات. [192]

يجب تجنب المنتجات المُخرِّشة.[194]

يجب الالتزام بالحماية الشمسية وتشمل تطبيق واقٍ شمسي ذي عامل حماية ٣٠ على الأقل مع قبعات ذات محيط واسع. [195]

تعد المنتجات الحاوي على الديميثيكون والسيميثيكون وأكسيد الزنك وثاني أكسيد التيتانيوم جيّدة التحمل. [196]

يمكن تغطية حمامى منتصف الوجه عبر تطبيق منتجات تجميل ذات صباغ أخضر أو أصفر. [201]

١-١١-٢-المعالجات الدوائية:

يعتمد اختيار المعالجة المناسبة على نمط التظاهرات السريرية الموجودة وشدتها بالإضافة إلى استجابة المريض على العلاجات السابقة.

غالباً ما نحتاج إلى مشاركة علاجات عدّة للسيطرة على الأعراض والعلامات المختلفة للوردية. [197]

١-١١-٢-١- المعالجات الموضعية:

تتضمن المعالجات الموضعية المُرخَّصة من قبل إدارة الصحة والغذاء الأميركية FDA: [198]

١-هُلام حمض الأزيليك ١٥٪.

٢-المترونيدازول (هلام أو كريم أو دهون ٠.٧٥%، أو كريم أو هلام ١%).

٣-سلفاسيتاميد الصوديوم/الكبريت (هلام ١٠%/ ٥% أو دهون أو كريم أو منظِّف أو مُعلَّق).

٤-هلام ترتزات البريمونيدين ٠.٣٣%.

٥-كريم ايفرمكتين ١%.

٦-كريم هيدروكلوريد الأوكسيميتازولين ١%.

بينما تتضمن علاجات الخط الثاني مثبطات الكالسينورين (تاكروليموس وبيمكروليموس) والبنزويل بيروكسيد والصادات الموضعية كالكلنداميسين والاريثرومايسين.

١-<u>هُلام حمض الأزيليك ١٥٪:</u>

أثبت حمض الازيليك أسيد فعاليته في معالجة الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة للمتوسطة كهلام ١٥% وكريم ٢٠%. [199]

تنتج فعاليته بتخفيف الحمامى والآفات الالتهابية عبر تثبيطه فعالية NADPH أكسيداز على الغشاء الخلوي للعدلات من ثم تقليل نشاط أنماط الأكسجين التفاعلي ROS.

حقق هلام حمض الأزيليك ١٥% فائدة علاجية أكثر من هلام المترونيدازول ١% في تخفيف شدة الحمامى عند مرضى الوردية متوسطة الشدة. [200,201]

وفي إحدى الدراسات استمر تحسن الحمامى والآفات الالتهابية باستخدام هلام حمض الأزيليك ١٥% لمدة ١٥ أسبوع، وكانت التأثيرات الجانبية خفيفة ولم تستدعي إيقاف المعالجة. [202]

٢-<u>المترونيدازول الموضعي (هلام أو كريم أو دهون ٠.٧٥%، أو كريم أو هلام ١%):</u>

يملك المترونيدازول تأثير مضاد للالتهاب متواسط بإنقاص تحرر ROS من العدلات. أُثبتَت فعاليته في الوردية من قبل نيلسون في بداية الثمانينات. [203]

٣-سلفاسيتاميد الصوديوم/الكبريت (هلام ١٠%/ ٥% أو دهون أو كريم أو منظّف أو مُعلَّق):

استُخدِمَ سلفاسيتاميد الصوديوم ١٠% مع الكبريت ٥% كعلاج فعال وآمن للوردية لوقت طويل، وتأتي فعاليته من تأثيره المُضاد للالتهاب. [204]

يُمنع استخدامه عند مرضى المرض الكلوي وعند وجود حساسية عليه.

في تجربة شملت ٦٣ مريض حقق سلفاسيتاميد الصوديوم مع الكبريت لمدة ٨ أسابيع تحسناً واضحاً بالحمامى والآفات الالتهابية ومعدل شدة الوردية مع تأثيرات جانبية قليلة وخفيفة مقارنةً مع هلام المترونيدازول ٠.٧٥%. [205]

٤-هلام ترترات البريمونيدين ٠.٣٣%:

ترترات البريمونيدين هي مضاهي لمستقبلات ألفا الأدرنرجية (a1:a2=1:1000) وتظهر تأثيراتها المادة للالتهاب من خلال إحداث التقبض الوعائي على أوعية تحت الجلد الصغيرة جداً من ثم تثبط تطور الوذمة.[206,207]

وهي مُرخَّصة من قبل FDA في تحسين التوهج والحمامى الثابتة.

أظهر تطبيق هلام البريمونيدين ٠.٥% عند مرضى الوردية الحمامية مع توسع الشعريات تحسناً في تقييم الحمامى من قبل الطبيب وفي درجة تقييم المريض للحمامى بعد شهر من المعالجة وذلك بدراستين عشوائيتين ومتعددتي المراكز. [206]

لترترات البريمونيدين بدء تأثير سريع إذ يظهر معظم المرضى تحسناً بدرجة واحدة بنصف ساعة من التطبيق. [208]

يمكن استخدامه بأمان مع المعالجة الأخرى المضادة للالتهاب. [206,209]

ذكرت حالات قليلة من حدوث ازدياد عابر بالحمامى بعد حوالي ١٢ ساعة وارتبطت بنموذج غير طبيعي من الاستجابة وردة الفعل الوعائية. [207]

كما قد يحدث التهاب جلد أرجي عند مرضى المعالجة طويلة الأمد. [209]

تحدث معظم التأثيرات الجانبية في المرحلة الأولى من العلاج ولا ترتبط مع المدة الطويلة لذلك لا تتطلب إيقاف المعالجة.

٥-كريم ايفرمكتين ١%:

يعد الايفرمكتين فعال في معالجة الوردية الحطاطية البثرية إذ يملك تأثير مضاد طفيلي ضد الدويدية الجريبية وفعالية مضادة للالتهاب في الوردية إذ يحدث تنظيم أعلى للسيتوكين المضاد للالتهاب IL-10 ويثبط السيتوكينات ما قبل الالتهابية مثل IL-1b و TNF-a وينقص الجذب الكيميائي للعدلات وبلعمتها. [210]

أظهرت دراسة تفوق كريم الايفرمكتين ١% المُطبَّق مرة يومياً على كريم المترونيدازول ٠.٧٥% المُطبَّق مرتين يومياً في إنقاص الآفات الالتهابية للوردية. [211]

كما أثبتت فعالية الايفرمكتين الفموي بمعالجة الوردية الجلدية العينية المعنّدة والوردية الحطاطية البثرية المعندة والاستعمار بالدويدية الجريبية. [212]

٦-كريم هيدروكلوريد الأوكسيميتازولين ١%:

هدروكلوريد الأوكسميتازولين مضاءٍ قوي ل a-1 ورُخص من قبل FDA لمعالجة الحمامى الثابتة للوردية.

يبدأ التأثير عادةً خلال ١-٣ ساعات من التطبيق ويستمر ل٨-١٠ ساعات.

أظهرت دراسة عشوائية مضبوطة لمدة ٤ أسابيع أن تركيز ١% من الأكسيمتازولين هو التركيز المناسب لمعالجة حمامى الوجه الثابتة المتوسطة إلى الشديدة. [213]

أظهرت دراسة لمدة ٥٢ أسبوع فعالية وتحمل وأمان كريم الاكسيمتازولين ١% المُطبَّق مرة يومياً لحمامى الوجه المتوسطة إلى الشديدة. [214]

٧-مثبطات الكالسينورين الموضعية:

التاكروليموس هي منتج معدل للمناعة غير ستيروئيدي يثبط تكاثر ونشاط الخلايا التائية المساعدة إيجابية CD4 كما يرتبط ويشكل معقد مع المستقبل الخلوي البروتيني الرابط لFK506 ويرتبط هذا المعقد مع الكالسينورين ويمنع نزع فسفرة العامل النووي للخلايا التائية وبالتالي يكبح انتساخ شبكة السيتوكينات. [215]

أظهرت سلسلة حالات استجابة الوردية المُحرَّضة بالستيروئيدات بشكل جيد على التاكروليموس الموضعي حيث أظهرت تحسناً خلال عشرة أيام من العلاج بمرهم التاكروليموس ٠.٧٥% المُطبَّق مرتين يومياً. [216,218]

رغم عدم تحسن الآفات الحطاطية البثرية، حسّن تطبيق مرهم التاكروليموس ٠.١% بشكل واضح من الحمامى عند ٢٤ مريض من نمط الوردية الحطاطية البثرية والحمامى مع توسع الشعريات. [219]

أظهرت دراسة مفتوحة فعالية تطبيق البيمكروليموس كعلاج وحيد مرتين يومياً عند ١٢ مريض وردية من نمط الحطاطية البثرية والحمامى مع توسع الشعريات لمدة ١٢-١٨ أسبوع. [220]

كما أظهر البيمكروليموس نتائج ممتازة في الوردية المُحرَّضة بالستيروئيدات بعد معالجة استمرت ٤ أسابيع أو أقل بسلسلة حالات صغيرة قليلة. [221,222]

٨-<u>المعالجات الموضعية الأخرى:</u>

أجريت تجارب عدّة على العلاجات الموضعية المُستَخدَمة في معالجة العد الشائع كالريتينوئيدات مثل الادابالين والتريتينوئين، لكن نتجنبها عادةً لتأثيرها المُخرِّش. [218]

وأجريت تجارب على الكلندامايسين وبيروكسيد البنزويل ككريم أو هلام لكن يوجد دليل قليل على الفعالية. [223]

وأظهرت دراسة صغيرة فعالية فيتامين C الموضعي.

١-١١-٢-٢- المعالجات الفموية:

وُضِعَت التتراسكلينات والماكروليدات والمترونيدازول والايزوتريتينوئين ضمن علاجات الخط الأول منذ زمن طويل في علاج الوردية الحطاطية البثرية وأحياناً في معالجة الفيمة.

١-<u>التتراسكلينات الفموية:</u>

تنجم فعاليتها في معالجة الوردية عن تأثيرها المضاد للالتهاب وتأثيراتها المثبطة على التكون الوعائي والجذب الكيميائي للكريات البيض والسيتوكينات الالتهابية وMMP.

يعد كل من التتراسكلين ٢٥٠-١٠٠٠مغ يومياً والدوكسيسكلين ١٠٠-٢٠٠ ملغ يومياً والمينوسكلين ١٠٠-٢٠٠ ملغ يومياً خيارات فعالة في معالجة الوردية الحطاطية البثرية. [224]

يمتاز الدوكسيسكلين والمينوسكلين بتوافر حيوي أعلى ونصف عمر أطول وتأثيرات جانبية معدية معوية أقل مقارنةً مع الأجيال الباكرة. [224]

فعالية الدوكسيسكلين بجرعته المضادة للالتهاب (٤٠ملغ) مماثلة للجرعة المعيارية ١٠٠ ملغ في معالجة الوردية وتحسن الآفات الالتهابية وجودة الحياة ويؤمن معالجة فعالة وجيدة التحمل دون أي مقاومة جرثومية أو إصابة بالمبيضات.[225]

أظهرت دراستان متعددتا المراكز فعاليته وأمانه لمدة ١٦ أسبوع في معالجة الوردية الحطاطية البثرية. [226]

كما استجابت الوردية العينية استجابةً جيدةً على المعالجة طويلة الأمد بجرعة منخفضة من الدوكسيسيكلين. [227]

كما لا تتأثر فعالية الدوكسيسكلين وأمانه بنمط الجلد حسب فيتزباتريك. [228]

وتعد مشاركة الدوكسيسكلين الفموي مُعدَّل التحرر مع هلام حمض الازيليك ١٥% أو هلام المترونيدازول ١% فعالة وآمنة وجيدة التحمل في معالجة الوردية الحطاطية البثرية. [229]

لكن كانت نتائج المعالجة المشاركة مع حمض الازيليك أفضل وأبكر من المشاركة مع المترونيدازول.

ظهرت نتائج ممتازة وطويلة الأمد عند المعالجة بالدوكسيسكلين ١٠٠ ملغ مرتين يومياً مع هلام حمض الازيليك ١٥% لمدة ١٢ أسبوع متبوعة بعلاج صيانة بهلام حمض الازيليك لمدة ٢٤ أسبوع إضافي في معالجة الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة. [230]

كما وُجِد مؤخراً أن جرعة فموية منخفضة مديدة التحرر من المينوسكلين ٤٥ ملغ لوحدها أو بالمشاركة مع هلام حمض الأزيليك ١٥% فعّالة في معالجة الوردية الحطاطية البثرية. [231]

٢-<u>الماكروليدات الفموية:</u>

استخدمت الماكروليدات (الازيثرومايسين والاريثرومايسين والكلاريثرومايسين) استخداماً فعالاً وآمناً في معالجة الوردية الحطاطية البثرية خاصة عند المرضى غير المؤهَّلين للمعالجة بالتتراسكلينات. [232]

يمتاز الازيثرومايسين والكلاريثرومايسين ببدء تأثير أسرع وتأثيرات جانبية معدية معوية أقل وتحمّل أفضل من الماكروليدات الاعتيادية.

وأُثبِتَت فعالية كل من الازيثرومايسين والكلاريثرومايسين في معالجة الوردية الحطاطية البثرية في عدة دراسات. [233,234]

أظهرت دراسة مقارنة نتائج أبكر وأفضل للكلاريثرومايسين من الدوكسيسكلين ٢٠٠ ملغ يومياً. [233]

يعد الازيثرومايسين مفيد خاصةً في حالات الحساسية وعدم التحمل للتتراسكلين. [235]

٣-<u>الايزوتريتينوئين الفموي:</u>

يُستخدَم الايزوتريتينوئين ٠.٥-١ ملغ/كغ/اليوم استخداماً أساسياً في معالجة العدّ المعنّد أو العقيدي الكيسي لكن يمكن استخدامه بشكل فعال في معالجة الوردية نمط الحمامى وتوسع الشعريات والنمط الحطاطي البثري المعند على المعالجات الأخرى. [236]

استجابت الحمامى والآفات الالتهابية بشكل جيد للايزوتريتينوئين الفموي بجرعة ١٠ ملغ يومياً لمدة أربعة أشهر في الوردية الحطاطية البثرية المعندة. [237]

كما تطور تحسن واضح عند المعالجة بالايزوتريتينوئين الفموي لفترات أطول في الوردية الحبيبومية حول الفم وفيمة الأنف في مرحلة ما قبل التليف. [236]

في دراسة عشوائية ثنائية التعمية متعددة المراكز على ٥٧٣ مريض مصاب بالوردية الحطاطية البثرية

والفيمة، أظهر الايزوتريتينوئين بجرعة ٠.٣ ملغ/كغ/اليوم لمدة ١٢ أسبوع فعالية وأمان أكثر من الدواء الغفل والدوكسيسكلين.

حيث أظهر الايزوتريتينويين بجرعة ٠.٣ ملغ/كغ/اليوم فعالية أكثر وتحمل أفضل مقارنةً مع الايزوتريتينويين بجرعة ٠.١ أو ٠.٥ ملغ/كغ/اليوم ومع الدوكسيسكلين بجرعة ١٠٠ ملغ يومياً لأسبوعين متبوعة بجرعة ٥٠ ملغ يومياً. [238]

رغم أن الصادات الفموية ذات تأثير علاجي أسرع من الايزوتريتينوئين لكن تأثيراتها الجانبية المرتبطة بطول مدة العلاج جعلتها خيار ثاني في معالجة الوردية المعندة.

وفي هذه الحالات يعدّ العلاج المستمر بجرعة صغيرة من الايزوتريتينوئين ٠.٠٠٤-٠.١١ ملغ/كغ/يوم خياراً بديلاً لكن يتطلب مراقبة مخبرية منتظمة ومنع حمل عند النساء في سن النشاط التناسلي. [239]

٤-<u>المترونيدازول الفموي:</u>

يعد المترونيدازول فعال في معالجة مرضى الوردية خاصة في إنقاص الآفات الالتهابية في الوردية الحطاطية البثرية، حيث خفّض المترونيدازول الفموي بجرعة ٢٠٠ ملغ باليوم لمدة ستة أسابيع بشكل واضح من البثرات والحطاطات عند ٢٩ مريض وردية حطاطية بثرية. [211]

ظهر المترونيدازول بجرعة ٢٠٠ ملغ مرتين يومياً فعالاً بشكل مماثل للاوكسي تتراسكلين بجرعة ٢٥٠ ملغ مرتين يومياً في معالجة الوردية خلال ٦ أسابيع وبعد ١٢ أسبوع من العلاج. [240]

٥-<u>الزنك الفموي:</u>

لم تُؤَكَّد فعالية وأمان الزنك الفموي في معالجة الوردية وذلك مبدراسة ثنائية التعمية مضبوطة بشاهد على ٤٤ مريض مصاب بوردية متوسطة إلى شديدة ومُعالّج بجرعة ٢٢٠ ملغ مرتين يومياً من الزنك الفموي لمدة ٩٠ يوم. [241]

٦-المعالجات الفموية الأخرى:

جُرِّبَت علاجات عدّة ذات فعالية وعائية في معالجة أعراض الوردية، ففي دراسة على فعالية الاوندانسيترون ٨ ملغ مرتين يومياً لمدة أسبوع وثم ٤ ملغ مرتين يومياً من بعدها؛ ظهر تطور سريع وكبير للحمامى الثابتة وللتوهج عند سيدتين مصابتين بالوردية. [242]

كما استخدمت علاجات أخرى عدّة مثل البروبرانولول والنادولول وهيدروكلوريد الكلونيدين والنالوكسون أستيل حمض الساليسيليك ومانعات الحمل الفموية والسبيرونولاكتون والمثبطات الانتقائية لإعادة قبط السيروتونين، لكنها بحاجة أدلة تدعم فعاليتها. [204]

١-١١-٣- الليزر والعلاج الضوئي:

١-الضوء النبضي المُكثَّف IPL Intense pulsed laser:

يعد فعالاً بوضعه علاجاً وحيداً أو مشاركاً بمعالجة الحمامى وتوسع الشعريات والفيمة، إذ أُثبِتَ أثره في معالجة التوهج وتوسع الشعريات والحمامى الثابتة عبر عدة سنوات.

يطلق حزمة من الضوء غير مترابطة يتراوح طول موجتها من ٥٠٠-١٢٠٠ نانومتر ويُستخدَم للآفات الوعائية فلاتر قاطعة عند أطوال الموجة ٥١٥,٥٥٠,٥٦٠,٥٧٠,٥٩٠.

أظهرت دراسة تحسن بنسبة ٧٥-١٠٠% لأربع جلسات IPL مع تأثيرات جانبية قليلة على ٢٠٠ مريض مصاب بالوردية خاصة ذات توسع الشعريات وورم وعائي وجهي ووحمة قربة النبيذ.[243]

وأظهرت دراسة أخرى على أربعة مرضى مصابين بالوردية وخضعوا لخمس جلسات بفاصل ٣ أسابيع انخفاضاً بنسبة ٣٠% بجريان الدم وانخفاضاً بنسبة ٢١% بالحمامى وانخفاضاً بنسبة ٢٩% بالمنطقة متوسعة الشعريات. [244]

وأظهرت دراسة مماثلة على ٣٢ مريض، تناقص الاحمرار عند ٨٣% من المرضى وتناقص التوهج وتحسن بنية الجلد عند ٧٥% من المرضى وذكر ٦٤% من المرضى آفات عدية الشكل أقل وذلك بعد ١-٧

جلسات من المُعالجة بIPL. [245]

كما أظهرت دراسة على ٥٠٨ موقع عند ٦٠ مريض بعدد جلسات ٤.١ وسطياً تحسنًّاً وسطياً بنسبة ٧٧.٨% استمرّ خلال أشهر المتابعة مع تأثيرات جانبية مُهمَلة. [246]

٢-الليزر الصباغي النابض PDL Pulsed dye laser :

يحسن كل من الأعراض والعلامات السريرية للوردية، إذ يصدر ضوء بطول موجة ٥٨٥-٥٩٥ نانومتر متوافقاً مع ذروة امتصاص الأوكسي هيموغلوبين المُستهدَف في الأوعية السطحية.

لُوحِظَ تحسن هام بالأعراض والعلامات كالحمامى ومقياس جودة الحياة عند مرضى الوردية نمط الحمامى وتوسع الشعريات عند المعالجة بPDL بتدفق مُحدث للفرفريات.[247]

يتحسن توسع الشعريات الثخين والكثيف تحسناً أفضل من توسع الشعريات الدقيق والمتناثر.

في دراسة على ١١ مريض تناقص معدل توسع الشعريات من ٢.٧ إلى ٢.٤ بعد ستة أسابيع مع جلسة PDL واحدة بتدفق غير مُحدِث للفرفريات، بينما أظهرت المعالجة المحدثة للفرفريات تناقص أكبر إلى ١.٤. [248]

لكن يمكن إنقاص التأثيرات الجانبية من فرفريات تالية للمعالجة واضطراب تصبغ باستهداف توسع الشعريات استهدافاً نوعياً بمدة نبضة أطول.[248-249]

أظهرت دراسة مقارنة بين IPL وPDL فعالية مماثلة لكليهما بإنقاص علامات وأعراض الوردية. [250]

كما أظهرت دراسة باستخدام PDL وليزر Nd-YAG تناقصاً بمستويات المادة P في الجلد.[251]

٣-ليزر فوسفات تيتانيل البوتاسيوم KTP Potassium titanyl phosphate :

فعال في معالجة توسع الشعريات عند مرضى الوردية ويستهدف أهداف سطحية فيفيد في معالجة الآفات الوعائية السطحية، إذ يصدر ضوء أخضر ذي طول موجة ٥٣٢ نانومتر.[252,253]

نظراً لاستهدافه الأوعية السحطية، يسبب انزعاج أقل وفرط تصبغ تالي للالتهاب أقل، ويمكن استخدام

عرض نبضة أوسع عند معالجة الأوعية الكبيرة عند أنماط الجلد I-IV حسب فيتزباتريك.[252]

أظهر ٧٧% من المرضى بآفات وعائية متنوعة بما فيها توسع شعريات متناثر إما زوال الآفات أو تحسن واضح بعد ٦ أسابيع من العلاج.[254]

أظهرت دراسة مقارنة بين PDL وKTP فعالية KTP بإنقاص توسع الشعريات الوجهي، وكانت نتائج PDL أفضل في إنقاص توسع الشعريات لكن امتاز KTP بأنه أقل من حيث الألم والفرفريات واضطراب التصبغ.[255]

٤- ليزر Nd-YAG:

لا يستخدم استخداماً شائعاً في علاج الوردية ولكن أظهرت دراستان منفصلتان أنه فعال وآمن في معالجة الوردية نمط الحمامى وتوسع الشعريات. [256]

تستجيب استجابة خاصة الأوعية الجلدية الكبيرة والعميقة ذات الهالة الزرقاء بشكل جيد للمعالجة بليزر Nd-YAG طويل الموجة.

٥- ليزر Diode:

استخدم بطول موجة ٨٩٠-٩٨٠ بشكل فعال في معالجة توسع الشعريات عند مرضى الوردية. [257]

يتطلب توسع الشعريات عدة جلسات لتحقيق نتائج مرضة ويعد توسع الشعريات الأنفي الأكثر إيلاماً بالعلاج. يجب أن تكون مدة النبضة أقصر ثلاث مرات من مدة الراحة لتجنب التقرّح.

٦-الليزرات الكاشطة:

يستخدم ليزر CO2 10600 نانومتر و Er:YAG 2940 نانومتر للكشط في الفيمة خاصة فيمة الأنف لتعديل شكل الأنف المُشوَّه. [258]

أظهرت دراسة فعالية الاستخدام التتابعي لليزر CO2 وPDL في معالجة فيمة أنف سريعة التطور عند رجل قوقازي متوسط العمر. [259]

قد يتأخر الشفاء بسبب الحمامى التالية للعلاج والتورم والجلبات لذا يجب إخبار المرضى بوجود خطر للتندب واضطراب التصبغ الدائم.

١-١١-٤- الإجراءات الجراحية:

تعد الفيمة صعبة العلاج وقد تتطور بوحدها أو بقية أنماط الوردية، حيث ذكر ترافق فيمة أنف مع فيمة أذن عند مريضة. [260]

يعد الاستئصال الجراحي من البدائل العلاجية لفيمة الأنف.

يعد الكشط بالأمواج الراديوية فعال جداً في معالجة فيمة الأنف وهو ذو مجال أمان أوسع نظراً لكونه يسبب حرارة أقل في النسيج من الليزر والجراحة الكهربائية. [261]

من الطرق الأخرى لتصحيح فيمة الأنف الجراحة الكهربائية والتخثير بليزر CO2 والمعالجة القريّة والتحضير الكهربائي ثنائي القطب وتسحيج الجلد وقد حققت نتائج متفاوتة. وتترافق معظم هذه الخيارات مع خطر تندب مختلف. [262]

١-١١-٥- الذيفان الوشيقي:

استخدام حقن الذيفان الوشيقي ضمن الأدمة لإنقاص الحمامى والتوهج في الوردية ولكنه غير مُرخَّص.

يثبط الذيفان الوشيقي تحرر الأستيل كولين من النهايات العصبية الذاتية المحيطية للأوعية الجلدية، وبالتالي يخفف التوهج، كما يثبط تحرر المادة P وبالتالي يقلل الالتهاب الجلدي. [263]

دُرِست تأثيرات الذيفان الوشيقي العلاجية مقارنةً مع العلاج الغفل (محلول ملحي) في دراسة عشوائية مضبوطة.

أظهرت دراسة أخرى تضمنت حقن مرة واحدة للذيفان الوشيقي بجرعة ١٥-٤٥ وحدة دولية ضمن الوجه تحسناً مهم إحصائياً في الحمامى. [264]

استخدم الباحثون كميات مختلفة من الذيفان الوشيقي بجرعات تتراوح من ١-٦ وحدة دولية/سم^{٢}، تُحقَن ضمن الأدمة وبتواتر مختلف ١-٣ جلسات بفواصل زمنية مختلفة، وأظهرت جميعها نتائج إيجابية. [265,266]

١-١١-٦- العلاجات العينية:

يتضمن الخط الأول للعلاج الكمادات الدافئة وتنظيف الأجفان والدموع الاصطناعية الخالية من المواد الحافظة، ويجب أن يُعطى لكل المرضى. [267,268]

تفيد الستيروئيدات الموضعية في السيطرة على التهاب سطح العين كعلاج قصير الأمد. [269,270]

يمكن أن نلجأ للسيكلوسبورين الموضعي ٠.٠٥% كعلاج مساعد في تخفيض الستيروئيد وكبح الالتهاب خاصة عند التأخر بالتشخيص وعند الالتهاب المتكرر والمزمن وعند إصابة القرنية. [271]

يمكن استخدام الصادات الموضعية واسعة الطيف ضد إيجابيات الغرام كجزء من العلاج مثل قطرات موكسيفلوكساسين لشوط قصير وقطرات أزيثرومايسين لشوط طويل من العلاج نظراً لخصائصه المُضادة للالتهاب.[272]

قد تكون العلاجات الموضعية غير كافية للسيطرة على التهاب سطح العين، عندها يجب اللجوء إلى العلاجات الجهازية خاصة عند وجود إصابة للقرنية أو التهاب متكرر أو تأخر بالتشخيص، وأشيعها الصادات الجهازية كالتتراسكلينات والإريثرومايسين. [273,274]

١-١٢-الاختلاطات والإمراضيات المرافقة:

بصورة عامة لا يعاني مرضى الوردية من اختلاطات فيزيائية، لكن ذكرت دراسة أن مرضى الوردية مُعرَّضون بشكل أكبر للداء القلبي الوعائي مقارنةً مع أفراد من نفس العمر والجنس. [275]

للوردية تأثير اجتماعي مهم خاصة عند مرضى التوهج والإناث ومرضى فيمة الأنف. [276]

لا يعدّ التندب مظهر من مظاهر الوردية. [276]

ذُكِرَ حدوث الشقيقة ذكراً أشيع عند مرضى الوردية. [276]

يمكن أن تُخفى سرطانة قاعدية الخلايا ضمن نسيج الفيمة عند مرضى فيمة الأنف لذا يجب عدم إغفال احتمال ترافق الورم عند مرضى هذا النمط من الوردية. [276]

١-١٣-الإنذار:

الوردية مرض مزمن والعلاجات غير شافية، ومن الضروري عادةً أن نستمر بالعلاج لنحافظ على الاستجابة، غالباً ما تتضمن العلاجات شوط طويل من العلاجات الموضعية أو الدوكسيسكلين بجرعات أُقل من الجرعات المضادة للجراثيم. [277]

يطور مرضى الوردية نمط الحمامى مع توسع الشعريات عند عدم العلاج احمرار وجه ثابت مع الوقت عادةً مع توسع شعريات واضح على الوجنتين وزيادة حساسية الجلد وعدم تحمل تغيرات الحرارة أو تغيرات المناخ، كما يصبح توهج الوجه أكثر إشكالية. [278]

كما قد يستمر احمرار الجلد حول الآفات الحطاطية البثرية بعد شفائها ويُساهم في احمرار الوجه. [278]

تميل فيمة الأنف إلى الترقي مما قد يشوّه شكل الأنف في حال عدم العلاج. [278]

الوردية العينية مزمنة أيضاً إذ يميل الجفاف للاستمرار كعَرَض ثابت بينما تحدث الآفات الالتهابية كالبَرَدة والشَعيرة بشكل متقطّع، وعند عدم العلاج يؤهب الجفاف للخمج الجرثومي الثانوي خاصة بالعنقوديات المذهبة كما ذُكِرَت اختلاطات أشد لكن بصورة نادرة كتليف الملتحمة والتهاب القرنية النقطي وتوعي القرنية. [278]

٢- المترونيدازول الموضعي
Topical Metronidazole

٢-١-مقدمة:

صاد من زمرة الايميدازول، يُستخدَم في معالجة أخماج طفيلية وجرثومية لاهوائية عدّة. [279]

٢-٢-آلية التأثير:

عندما يُؤخَذ بالطريق الجهازي فإنه يثبّط اصطناع DNA الجرثومي من ثم يمنع تكاثر الجراثيم، بينما عندما يُطبَّق موضعياً فإنه يُنقِص الآفات الالتهابية لامتلاكه خصائص مُضادة للالتهاب، إذ يقلل من أذية النسج التأكسدية عبر تثبيط الوسائط الالتهابية من العدلات ويثبط أصناف الأوكسجين التفاعلية ROS. [279]

المترونيدازول غير فعال تجاه الدويدية الجريبية وباالتالي فإن دوره عند مرضى الوردية يرتبط بآليته المضادة للالتهاب ولا علاقة له بتثبيط الجراثيم. [280]

٢-٣-الحرائك الدوائية:

ينتج عن التطبيق الموضعي امتصاص جهازي ضعيف إذ لا تتعدى الكمية الممتصة جهازياً ١% من التوافر المصلي بعد إعطاء جرعة فموية واحدة من المترونيدازول ٢٥٠ ملغ. [281]

استقلابه كبدي وإطراحه كلوي بشكل رئيسي ٧٧% وهضمي بشكل جزئي. [281]

٢-٤-الاستطبابات:

الآفات الالتهابية في الوردية. [282,283]

أُثبِتت فعالية وأمان المترونيدازول الموضعي في علاج الوردية، ويعدّ الخط الموضعي الأول في المعالجة، رغم أن الآلية غير مفهومة بشكل جيد لكن غالباً ما تعود إلى خصائصه المُضادة للالتهاب والمضادة للأكسدة، [284] وغير ناتجة عن تأثيره المُضاد للجراثيم [285].

٢-٥-الجرعة:

يتروافر المترونيدازول على شكل هُلام بتركيز ١% وكريم بتركيز ١% أو ٠.٧٥% ودهون بتركيز ٠.٧٥%. [282]

١% يُطبَّق مرة يومياً على المنطقة المُصابة، ٠.٧٥% يُطبَّق مرتين يومياً على المنطقة المصابة. [282]

يجب تنظيف المنطقة قبل التطبيق وتطبيق طبقة رقيقة من المترونيدازول، يُمكن تطبيق مستحضرات التجميل بعد ٥ دقائق من تطبيق المترونيدازول. [282]

الحمل:

B بالحمل. [282]

الأطفال:

الأمان والفعالية غير مدروسة.[282]

٢-٦-التأثيرات الجانبية:

- نادرة للتطبيق الموضعي وتكون خفيفة عادةً، وتتضمن: [283]
- طفح جلدي جديد و/أو تفاقم الوردية.
- الشعور بالتنميل أو الوخز أو اللدغ في المنطقة المُعالَجة.
- الغثيان.
- التخريش الموضعي والاحمرار والحكة أو الشعور بالحرق.
- جفاف الجلد.
- اضطراب تصبغ عند تطبيقه على جلد الوجه.
- تورم الوجه.
- دُماع.

٢-٧-التداخلات الدوائية:

الإيثانول والديسولفيرام. [282]

٢-٨-مضادات الاستخدام:

الحساسية على المترونيدازول. [282]

يُستَخدَم بحذر عند وجود دليل على أو سوابق اضطراب دموي. [282]

يُستَخدَم بحذر عند مرضى الأمراض العصبية المركزية بسبب خطر تنميل أو مذل الطرف. [282]

٣- البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين

Benzoyl Peroxide and Erythromycin

٣-١-مقدمة:

يمتاز البنزويل بيروكسيد بثلاثة خصائص: [286]

-مُطهِّر: إذ ينقص عدد الجراثيم على سطح الجلد دون أن يسبب أي مقاومة جرثومية كما ينقص المقاومة الجرثومية التالية لاستخدام الصادات، وينقص عدد الخمائر على سطح الجلد.

-مؤكسِد: إذ أنه حال للكيراتين وحال للزؤان من ثم ينقص عدد الزؤانات.

-مضاد التهابي.

تأتي فعالية علاج بالبنزويل ببروكسيد من تأثيراته القاتلة للجراثيم عبر وسائطه المؤكسِدة التي تتفاعل مع عدة مكونات من خلايا الأحياء الدقيقة. [287]

وبسبب التأثير المضاد للجراثيم غير النوعي الناتج عن جذور البنزويل بيروكسيد، يمكننا توظيفه في إنقاص المقاومة المُكتَسبة ضد الصادات من قبل الأحياء الدقيقة وبالتالي تطوير فعالية طويلة الأمد للمعالجة بالصادات. [289] [288]

الإرثرومايسين صاد من الماكروليدات فعال ضد عدة جراثيم إيجابية الغرام وبعض سلبيات الغرام، كما أنه فعال ضد المتفطرات والإفرنجي والكلاميديا. [290]

ذُكِرَ تطور مقاومة للجراثيم على الاريثرومايسين الموضعي، بينما تناقصت بمشاركته مع البنزويل بيروكسيد. [291]

وُجِدَ زيادة تشكل جذور البنزويل بيروكسيد بوجود الازثرومايسين مما يزيد من فعاليته، وقد ينطبق هذا على بقية الماكروليدات. [292]

٣-٢-آلية التأثير:

يحرر البنزويل بيروكسيد الأكسجين النشط الفعال ضد البروبيونية العدية، إضافة لأثره الحال للكيراتين وللزؤان. (293)

يثبط الإرثرومايسين اصطناع البروتين في العضيات عبر تثبيط تحت الوحدة الريبوزومية 50S. (294)

كما يثبط السيتوكينات ما قبل الالتهابية مثل IL-8 وينقص منتجات العدلات التأكسدية. (295)

بالنسبة للبنزويل بيروكسيد توجد تقارير قليلة عن فعاليته في معالجة الوردية، حيث يعمل عبر تحرير الأكسجين النشط الفعال، إضافة لأثره الحال للكيراتين وللزؤان.(291) ولا يملك البنزويل بيروكسيد أي خصائص مضادة للالتهاب لكنه مضاد حيوي قوي مما يقترح وجود محرض جرثومي للالتهاب الجريبي المُلاحَظ في الوردية. (287)

ذُكِرَت فعالية مشاركة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين في علاج العد الوردي في دراسة تركية وقُورِنَت فعاليته مع فعالية المترونيدازول الموضعي المعروف بفعاليته بمعالجة العد الوردي(1)، كما ذُكِرَت فعالية مشاركة البنزويل بيروكسيد والكلاريثرومايسين في علاج العد الوردي في دراسة أميركية بالمقارنة مع الدواء الغفل.(2)

٣-٣-الحرائك الدوائية:

الامتصاص الجهازي للإريثرومايسين منخفض جداً، يُستقلب بالكبد عبر جملة CYP3A4 ويثبطها ولكن تأثيره عليها مهمل عند تطبيقه موضعياً، ويطرح عبر البراز بشكل أساسي إضافة للبول. (296,297)

يُستَقلَب البنزويل بيروكسيد في الجلد إلى حمض البنزويك، ويُمتَص ٥% تقريباً من حمض البنزويك جهازياً ويُطرَح عبر الكلية. (295)

٣-٤-الاستطبابات:

العد الشائع والوردية. (297)

٣-٥-الجرعة:

يُمزَج كل من الإريثرومايسين ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% من قبل المريض قبل كل استخدام، ويُطبَّقان مباشرةً بعد المزج على الآفات مرتين يومياً بعد غسل وتجفيف الجلد.[295]

يجب تجنّب ملامسة العين أو بقية الأغشية المخاطية. [295]

الحمل:

C [295]

الأطفال:

الفعالية والأمان غير مدروسة تحت عمر ١٢ سنة. [295]

٣-٦-التأثيرات الجانبية:

جفاف الجلد. [295]

احمرار أو وخز أو شعور بالحرق مكان التطبيق. [295]

التهاب أجفان. [295]

حكة. [295]

حساسية ضيائية. [295]

تقشر الجلد. [295]

ابيضاض الشعر أو تلون الثياب. [295]

٣-٧- مضادات الاستطباب:

الحساسية على الإرثرومايسين أو على البنزويل بيروكسيد. [296, 295]

ثانياً: الدراسة العملية

ملخص الدراسة:

١- خلفية البحث وأهميته:

الوردية مرض جلدي مزمن شائع يصيب الوجه إصابةً رئيسيةً، ويتميز بتوهج متردد، حمامى ثابتة وتوسع شعريات، إضافة إلى تظاهرات أخرى بنوب الالتهاب تتضمّن تورم وحطاطات وبثرات.

توجد لدى أكثر من نصف مرضى الوردية أعراض عينية.

قُدِّر انتشارها عالمياً في دراسات منهجية حديثة ب ٥.٥ % عند البالغين، كما تبين إصابة النساء والرجال إصابةً متساويةً.

تبدأ الوردية عادةً بين عمر ٣٠-٥٠ سنة، لكن قد تحدث في أي عمر.

تتضمن الفيزيولوجيا المرضية للوردية عوامل جينية وبيئية إضافة إلى خلل تنظيم بالمناعة البدئية والتكيفية، واستجابة عصبية وعائية واستعمار بالأحياء الدقيقة أو خمج وماينتج عنها من التهاب مزمن ناكس.

تتضمن علاجات هذا المرض توصيات عامة للعناية بالجلد وتحديد للمحرضات وتجنبها ومعالجات دوائية موضعية وجهازية عدّة وعلاجات عينية، إضافة إلى الليزر والجراحة في بعض الحالات منها الفيمة.

لكن الصادات من عائلة الماكروليدات التي تمتلك خاصية مضادة للالتهاب (الآلية الالتهابية تؤدي أثر رئيسي في إمراضية الوردية) لم تُقيَّم بعد في علاجات الوردية إذ توجد تقارير قليلة عن علاج الوردية بالإريثرومايسين الموضعي، والبنزويل بيروكسيد المُستخدَم في معالجة العد الشائع الذي يملك تأثير مؤكسد على بروتينات الجراثيم بالجذور الأوكسيجينية الحرة لم يُقيَّم بعد في علاج الوردية إذ توجد تقارير قليلة عن علاج الوردية بالبنزويل بيروكسيد الموضعي.

لذلك قمنا بدراسة فعالية وأمان العلاج الموضعي التشاركي بين الاريثرومايسين ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% في علاج الوردية ومقارنة هذه الفعالية بالمترونيدازول ٠.٧٥% الذي يملك خاصية مضادة للالتهاب

والمُستخدَم منذ مدة طويلة والمدروس والمعروف بفعاليته في علاج الوردية.

هدف الدراسة:

تقييم فعالية وأمان العلاج الموضعي التشاركي بين هلام الاريثرومايسين ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% في علاج الوردية ومقارنة هذه الفعالية بهلام المترونيدازول ٠.٧٥%.

٢- طرق ومواد الدراسة:

مكان الدراسة:

مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية-جامعة دمشق، وذلك على المرضى المراجعين للمستشفى ممن تتوفر فيهم الشروط المطلوبة لدخول الدراسة.

مدة الدراسة:

امتدت لمدة عام واحد (تموز ٢٠٢٠- تشرين الأول ٢٠٢١).

تكاليف الدراسة:

لا توجد، فقط تكاليف المادة الدوائية على المريض.

تصميم الدراسة:

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة.

معايير الدراسة:

شملت هذه الدراسة التجريبية العشوائية المرضى المُشخَّص لهم وردية من مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية-جامعة دمشق، في المدة بين تموز ٢٠٢٠ وتشرين الأول ٢٠٢١، وأُجريَت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الدخول:

١. مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة إلى المتوسطة.

٢. عدم وجود مشكلة صحية أخرى.

٣. العمر بين ٢٠-٧٠ سنة.

٤. مدّة شهر على الأقل قبل الدراسة خالية من المعالجة الجهازية أو الموضعية لكل من الستيروئيدات أو الصادات أو الريتينوئيدات.

معايير الاستبعاد:

١. إنتان فعال موضّع أو معمّم.

٢. الأمراض العقلية.

٣. الحوامل والمرضعات والمخططون للحمل.

٤. استهلاك الكحول أكثر من ٣ أكواب في اليوم.

٥. تدخين أكثر من باكيت في اليوم.

٦. الحساسية على أحد العلاجات المُستَخدَمة.

٧. مرضى الوردية الحطاطية البثرية الشديدة.

كانت عينة البحث النهائية ٣٢ مريضاً مُشخَّصين بالوردية الحطاطية البثرية الخفيفة إلى المتوسطة.

طريقة الدراسة:

أُجريَت هذه التجربة السريرية العشوائية على البالغين (من ٢٠ إلى ٧٠ سنة) المُصابين بالوردية في مستشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق، ووفق على الدراسة من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي.

كان جميع المرضى على دراية تامة بالدراسة وطريقة إجرائها والهدف منها وأُخِذَت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية.

تشخيص الوردية:

شُخِّصَت الوردية سريرياً بناءً على تقييم المظاهر التشخيصية الرئيسية والثانوية إذ يتطلب التشخيص وجود مظهر تشخيصي واحد على الأقل (حمامى مركزية وجهية ثابتة مع اشتداد دوري عن التعرض للعوامل

المؤهبة المحتملة أو تغيرات فيميّة) أو مظهرين رئيسيين (حطاطات وبثرات أو توهج/ حمامى مركزية وجهية عابرة أو توسع شعريات أو مظاهر عينية). عُدَّ المريض مصاباً بالوردية الحطاطية البثرية الخفيفة إلى المتوسطة عند حصوله على نقطة أو نقطتين في تقييم الحطاطات والبثرات وفقاً لتقييم شدة الوردية حسب عدد الحطاطات والبثرات المُوضَّح في (الجدول ٢): [١]

الجدول (٢)

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

المشعر السريري	مشعر الشدة			
	٠	١	٢	٣
الحمامى	لا يوجد	خفيف	متوسط	شديد
الحطاطات	٠	١٠-١	٢٠-١١	>20
البثرات	٠	١٠-١	٢٠-١١	>20
توسع الشعريات	لا يوجد	خفيف	متوسط	شديد

عُيِّن المشاركين عشوائياً إلى مجموعتين إذ أُعطِي كل مريض دخل بالدراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته للمشفى (أي ترتيب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى)، ثم فُرِز المرضى ذوي الأرقام الفردية (١-٣-٥...) إلى المجموعة الأولى، والمرضى ذوي الأرقام الزوجية (٢-٤-٦....) إلى المجموعة الثانية:

-عُولجت المجموعة الأولى بهلام الإريثرومايسن ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% الموضعي مرتين يومياً لمدة شهرين.

قبل كل تطبيق مزج المرضى كمية كافية من البنزويل بيروكسيد ٥% وكمية كافية من الاريثرومايسين ٣% وطُبِّقَت على الآفات مباشرةً بعد المزج بعد غسل وتجفيف الجلد.

– عُولجت المجموعة الثانية بهلام المترونيدازول ٠.٧٥% الموضعي مرتين يومياً لمدة شهرين.

قبل كل تطبيق نظف المرضى المنطقة المصابة ثم طبقوا طبقة رقيقة من المترونيدازول على الآفات.

خضع المشاركون للتقييم السريري في بداية الدراسة ثم كل أسبوعين لمدة شهرين ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لتقييم النكس مع التصوير الفوتوغرافي لجميع الحالات.

المتغيرات المدروسة:

التقييم السريري:

تضمن متغيرات الاستجابة وهي: عدد الحطاطات، عدد البثرات، شدة الحمامى، وشدة توسع الشعريات، وشمل التقييم السريري الاستجواب الدقيق والفحص السريري للتأثيرات الجانبية للعلاجات.

قُيِّمَت الاستجابة في نهاية فترة العلاج (بعد ٨ أسابيع) وقُسِّمَت إلى ٤ درجات :

- استجابة ممتازة : زوال كافة الآفات .
- استجابة جيدة : تحسن ٣ متغيرات على الأقل.
- استجابة متوسطة : تحسن متغيرين على الأقل.
- استجابة سيئة : تحسن متغير واحد فقط، أو عدم تحسن الآفات بعد العلاج.

قُيم النكس بعد شهر من إيقاف العلاج، ويُعرَّف النكس على أنه ازدياد عدد الآفات الالتهابية (الحطاطات أو البثرات) مقارنةً بالشهر الثاني من العلاج.

المحددات الأخلاقية:

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المُستَهدَفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامةً قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر، وينبغي أن تكون هاتان القيمتان ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث، وفي بحثنا هذا سيُلتَزَم بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى

سجلات المرضى دون إلحاق أذى بهم.

استبيان مرضى العد الوردي:

❖ معلومات المريض:

- ✓ رقم بطاقة المشفى:
- ✓ الاسم:
- ✓ العمر:
- ✓ الجنس:
- ✓ الحالة الاجتماعية:
- ✓ العمل:
- ✓ السكن:
- ✓ رقم الهاتف:
- ✓ السوابق الشخصية:

المرضية: الدوائية: التحسسية:

❖ الزيارة الأولى: التاريخ:

١. توصيف الآفات والفحص السريري:

درجة الحمامى: توسع الشعريات: عدد البثرات: عدد الحطاطات:

٢. العلاجات السابقة في حال وجودها:

٣. تصوير فوتوغرافي للمريض قبل البدء بالعلاج:

الجدول (٣) مشعرات الاستجابة وفترات المراقبة:

رقم الزيارة / الاستجابة	١	٢	٣	٤
الحمامى (مشعر)				
توسع الشعريات (مشعر)				
الحطاطات (مشعر–عدد)				
البثرات (مشعر–عدد)				

الجدول (٤) الآثار الجانبية عند مرضى مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين:

الآثار الجانبية / الزيارة	جفاف جلد	حكة	حس وخز أو حرق
١			
٢			
٣			
٤			

الجدول (٥) الآثار الجانبية عند مرضى مجموعة المترونيدازول:

الآثار الجانبية / الزيارة	جفاف جلد	حكة	حس وخز أو حرق
١			
٢			
٣			
٤			

الموافقة المستنيرة:

شُرِحَت طريقة العلاج بالتفصيل للمرضى الداخلين بالدراسة وأُخِذَت موافقتهم بواسطة توقيعهم على ورقة الموافقة المستنيرة فيما يلي نموذج عنها.

الموافقة المستنيرة

أنا الطّبيبة لُمى زهر الدين أقوم بإجراء دراسة بعنوان:
"دراسة فعالية العلاج بالميترونيدازول ٠.٧٥% الموضعي بالمقارنة مع العلاج التشاركي بين البنزويل بيروكسيد ٥% والاريثرومايسين ٣% الموضعيين في علاج العد الوردي."
هدف البحث: تقييم فعالية وأمان الهلام الموضعي الحاوي على البنزويل بيروكسيد والارثرومايسين في علاج العد الوردي.
الآثار الجانبية: إحساس بوخز أو حرق- تخريش موضع- دماع- حكة- جفاف جلد- حساسية ضيائية- التهاب جفن.
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.
سيُفحَص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طيّ السر والكتمان.
يُملأ من قبل المشارك في البحث.
-في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التّالي: الطّبيبة لُمى زهر الدين 0933074885

-اسم المشارك .....

-أقر بأنني قرأتُ هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة لُمى زهر الدين في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية 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 .....

الدراسة الإحصائية:

طريقة جمع النتائج وتحليلها:

لتحديد الدلالة الإحصائية لمجموعة المتغيرات المختلفة استُخدِمَت طرائق الإحصاء الوصفي مثل المتوسط والانحراف المعياري، إضافة إلى تطبيق طرق الإحصاء التحليلي مثل T-test/Mann-Whitney U/ Chi-square test للمقارنة بين المجموعات العلاجية وذلك للحصول على قيمة p-value حيث قُيِّمَت النتائج ضمن مجال ثقة ٩٥% بحيث إذا كانت قيمة p-value<0.05 فهذا يدلّ أن الاختلاف ليس محض صدفة بل يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين المُقارَنتَين أي أنه مهم إحصائياً والعكس صحيح إذا كانت قيمة p-value>0.05 فهذا يدلّ أنه يمكن عزو الاختلاف للصدفة.

٣- النتائج:

٣-١- الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة:

أكمل الدراسة 32 مريض من أصل ٤٢ مريض إذ انسحب ٤ مرضى من المجموعة الأولى (انسحب مريضان بسبب التخريش الناتج عن العلاج وانقطع التواصل مع المريضين الآخرَين) وانسحب ٦ مرضى من المجموعة الثانية (انسحب مريض بسبب التخريش وانقطع التواصل مع المرضى الآخرين). فأُخرِجَت بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على بيانات ٣٢ مريضاً.

٣-٢- توصيف العينة:

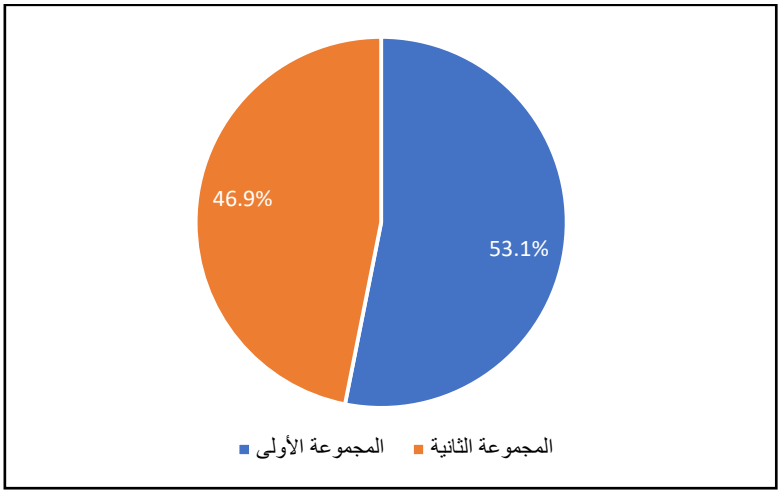
٣-٢-١- حسب طريقة العلاج:

أكمل ٣٢ مريض الدراسة من أصل ٤٢ مريض، توزعوا على مجموعتين ١٧ مريض عولجوا بهلام الإريثرومايسن ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% الموضعي (المجموعة الأولى)، ١٥ مريض عُولجوا بهلام المترونيدازول الموضعي ٠.٧٥% (المجموعة الثانية).

الجدول رقم (6): يوضح توزع المرضى على مجموعتي الدراسة

طريقة العلاج	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
المجموعة الأولى **هلام الإريثرومايسن ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥%**	17	53.1%	0.125	0.724
المجموعة الثانية **هلام المترونيدازول ٠.٧٥%**	15	46.9%		
المجموع	**32**	**100.0%**		

من الجدول السابق نجد أن نسبة المجموعة الأولى (53.1%) أما المجموعة الثانية فبلغت نسبتها (46.9%)، وبتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.724) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي أن العينين متجانستين تقريباً من حيث نسبة المرضى المُعالَجين بالاريثرومايسين والبنزويل بيروكسيد والمرضى المُعالَجين بالمترونيدازول ومن ثم لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد أفراد المجموعة الأولى وعدد أفراد المجموعة الثانية عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



المخطط رقم (١) يبين التوزع النسبي حسب نوع العلاج

٣-٢-٢- حسب العمر:

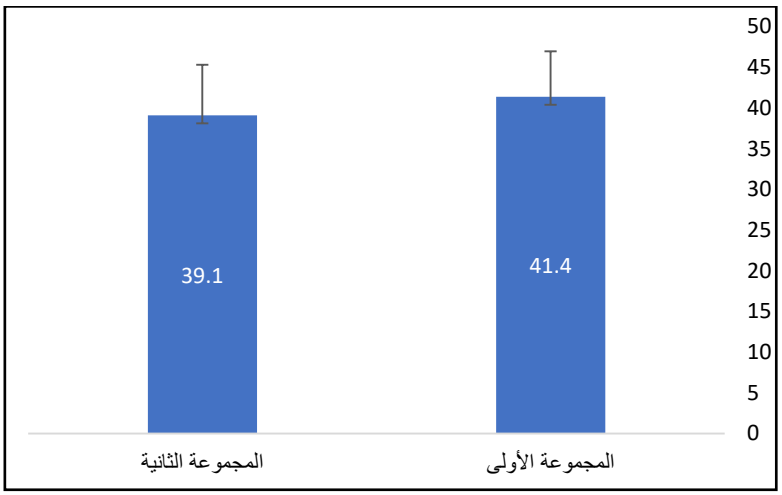
تراوحت أعمار المرضى بين ٢٠-٧٠ سنة وحُسِبَ وسطي الأعمار والانحراف المعياري في كلا المجموعتين وحُسِبَ الإختلاف الإحصائي في الجدول التالي:

الجدول رقم (7): المتوسط والانحراف المعياري للمرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج

	طريقة العلاج	العدد	العمر (الوسطي)	الانحراف المعياري	T-Test	p-value
العمر	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	17	41.4	5.56	1.104	0.278
	مجموعة المترونيدازول	15	39.1	6.23		

من الجدول السابق نجد أن متوسط أعمار المجموعة الأولى (41.4±5.56) ومتوسط أعمار المجموعة الثانية (39.1±6.23).

وبإجراء المقارنة بين أعمار مجموعتي الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن القيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.278) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05) وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج المجموعة الأولى والمجموعة الثانية عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



المخطط رقم (٢) متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج

٣-٢-٣- حسب مدة المرض:

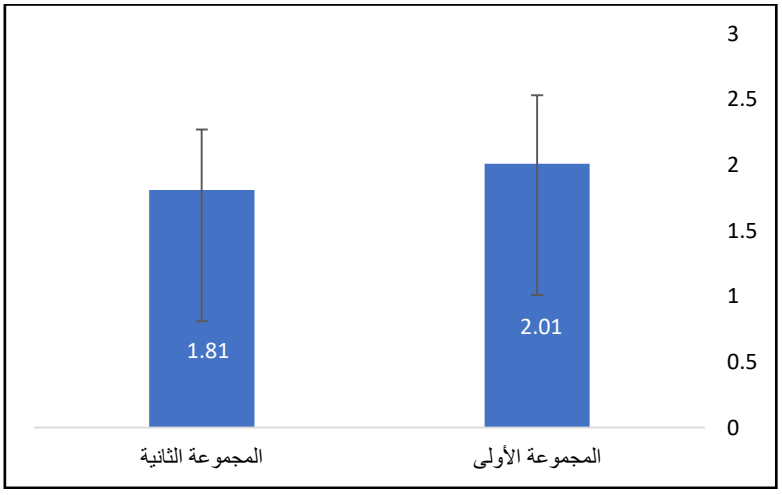
تراوحت مدة المرض بين ٨ أشهر و٣ سنوات (٣٦ شهر)، وحُسِبَ وسطي مدة المرض في كلا المجموعتين وحُسِبَ الانحراف المعياري وحُسِبَ الإختلاف الإحصائي بين المجموعتين في الجدول التالي:

الجدول رقم (8): المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج

	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	T-Test	p-value
مدة المرض	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	17	2.01	0.51	1.317	0.198
	مجموعة المترونيدازول	15	1.81	0.46		

من الجدول السابق نجد أن متوسط مدة مرض المجموعة الأولى (2.01±0.51) ومتوسط مدة مرض المجموعة الثانية (1.81±0.46).

وبإجراء المقارنة بين مجموعتي الدراسة حسب مدة المرض باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (P-Value = 0.198) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط مدة المرض لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج المجموعة الأولى والمجموعة الثانية عند مستوى الدلالة الإحصائية (α = 0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



المخطط رقم (٣) متوسط مدة المرض وفقاً لمجموعتي العلاج

٣-٢-٤- حسب الجنس:

بلغ عدد المرضى الإناث ٢١ مريضة، وعدد المرضى الذكور ١١ مريض.

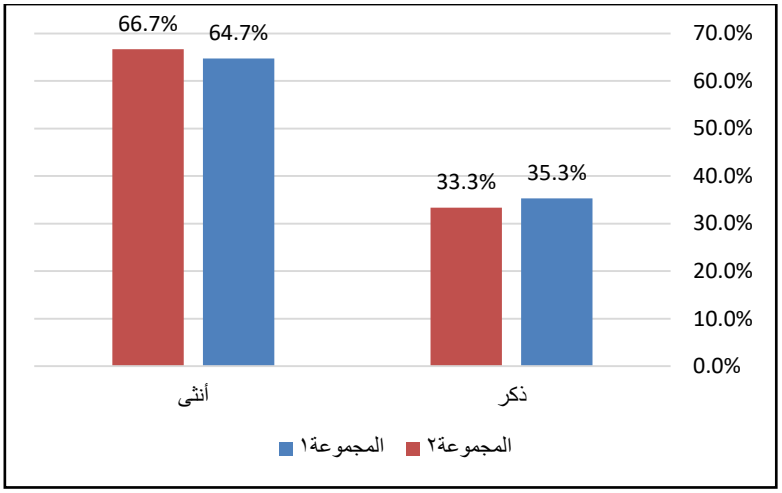
الجدول رقم (9) التوزع التكراري والنسبي لمتغير الجنس وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار كاي مربع لمقارنة تكرارات الجنس وفقاً لنوع العلاج

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	مجموعة المترونيدازول		Chi-Square	P-Value
الجنس	ذكر	العدد	6	5	**11**	0.014	0.907
		النسبة المئوية	35.3%	33.3%	34.4%		
	أنثى	العدد	11	10	**21**		
		النسبة المئوية	64.7%	66.7%	65.6%		
المجموع		العدد	**17**	**15**	**32**		
		النسبة المئوية	**100.0%**	**100.0%**	**100.0%**		

من الجدول السابق نجد:

- في مجموعة العلاج الأولى نجد أن نسبة الذكور (35.3%) مقابل (64.7%) إناث.
- في مجموعة العلاج الثانية نجد أن نسبة الذكور (33.3%) و(66.7%) إناث.

وبتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات الذكور والإناث حسب مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.907) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث حسب مجموعة العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والشكل التالي يبين ذلك:



المخطط رقم (٤) يبين التوزع النسبي للجنس حسب نوع العلاج

٣-٢-٥- حسب عدد الحطاطات قبل المعالجة:

تراوح عدد الحطاطات قبل المعالجة لدى مرضى مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين ما بين ٣ – ٢٠، بمتوسط (7.29±4.81) وبلغ الوسيط (Median) 9.

تراوح عدد الحطاطات قبل المعالجة لدى مرضى مجموعة المترونيدازول ما بين ٣ – ٢٠، بمتوسط (7.80±4.75) وبلغ الوسيط (Median) 9.

الجدول رقم (10): مقارنة المتوسط والانحراف المعياري للحطاطات قبل المعالجة ونتائج اختبار t-test وفقاً للعلاج المُستَخدَم:

	المجموعة	عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	t-test	P-Value
الحطاطات قبل العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	17	٧.٢٩	4.81	٠.٢٩٨٧	0.7٦٧٣
	مجموعة المترونيدازول	15	٧.٨٠	4.75		

بتطبيق اختبار t-test نجد أنه لم يكن هناك فرق مهم إحصائياً في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعتي الدراسة (P-Value >0.05).

٣-٢-٦- حسب عدد البثرات قبل المعالجة:

تراوح عدد البثرات قبل المعالجة لدى مرضى المجموعة ١ ما بين ٥ – ٢٠، بمتوسط (6.59±4.44) وبلغ الوسيط (Median) ٨.

تراوح عدد البثرات قبل المعالجة لدى مرضى المجموعة ٢ ما بين ٦ – ٢٠، بمتوسط (8.40±4.08) وبلغ الوسيط (Median) ٩.

الجدول رقم (1): مقارنة المتوسط والانحراف المعياري للبثرات قبل المعالجة ونتائج اختبار t-test وفقاً للعلاج المُستَخدَم:

البثرات قبل العلاج	المجموعة	عدد المرضى	المتوسط	الانحراف المعياري	t-test	P-Value
	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	17	٦.٥٩	٤.٤٤	١.١٩٤٨	0.٢٤١٥
	مجموعة المترونيدازول	15	٨.٤٠	٤.٠٨		

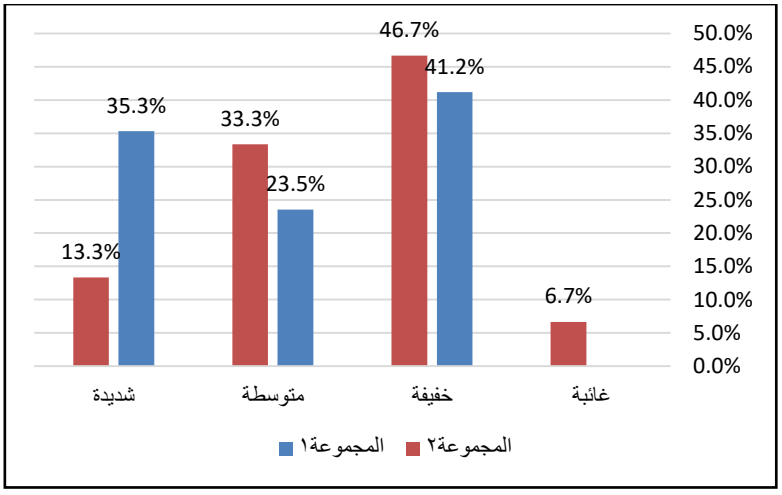
بتطبيق اختبار t-test من الجدول السابق نجد أنه لم يكن هناك فرق مهم إحصائياً في متوسط عدد البثرات بين مجموعتي البحث (P-Value >0.05).

٣-٢-٧- حسب شدة الحمامى قبل المعالجة:

الجدول رقم (١٢): مقارنة شدة الحمامى قبل المعالجة وفقاً للعلاج المُستَخدَم:

شدة الحمامى	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	٠	%٠.٠	١	%٦.٧	0.2998	0.392
خفيفة	٧	%٤١.٢	٧	%٤٦.٧		
متوسطة	٤	%٢٣.٥	٥	%٣٣.٣		
شديدة	٦	%٣٥.٣	٢	%١٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.392) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الحمامى حسب مجموعة العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والمخطط التالي يبين ذلك:



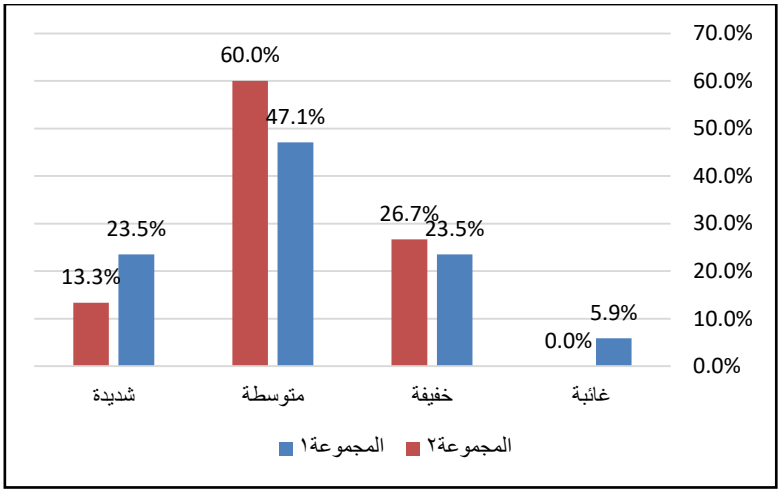
المخطط رقم (٥) يبين التوزع النسبي لفئات الحمامى حسب نوع العلاج

٣-٢-٨- حسب شدة توسع الشعريات قبل المعالجة:

الجدول رقم (١٣): مقارنة شدة توسع الشعريات قبل المعالجة وفقاً للعلاج المُستَخدَم:

شدة توسع الشعريات	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	١	%٥.٩	٠	%٠.٠	1.607	0.658
خفيفة	٤	%٢٣.٥	٤	%٢٦.٧		
متوسطة	٨	%٤٧.١	٩	%٦٠.٠		
شديدة	٤	%٢٣.٥	٢	%١٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.658) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة توسع الشعريات حسب مجموعة العلاج عند مستوى دلالة إحصائية (α=0.05)، والمخطط التالي يبين ذلك:



المخطط رقم (٦) يبين التوزع النسبي لفئات توسع الشعريات حسب نوع العلاج

مما سبق نجد أن عينتي الدراسة متماثلتان من حيث الحجم والعمر والجنس ومدة المرض وعدد الحطاطات وعدد البثرات وشدة الحمامى وشدة توسع الشعريات.

النتائج العلاجية:

١- عدد الحطاطات:

يوضح (الجدول) عدد الحطاطات (الوسيط والمجال) لدى مرضى الدراسة وفقاً للعلاج المُستَخدَم عند بدء العلاج وخلال أوقات المتابعة.

الجدول رقم (١٤): مقارنة عدد الحطاطات بين مجموعتي الدراسة خلال أوقات المتابعة:

المجموعة		بداية العلاج	بعد أسبوعين	بعد ٤ أسابيع	بعد ٦ أسابيع	بعد ٨ أسابيع	Mann-Whitney	P-Value
مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	الوسيط	7.29	5.5	4	3.1	2.4	0.451	0.501
	المجال	3 -20	0 - 14	0 -13	0 – 11	0-11		
مجموعة المترونيدازول	الوسيط	7.80	5.6	3.6	2	1.4		
	المجال	3 -20	6 -19	0 - 16	0 – 12	0-12		

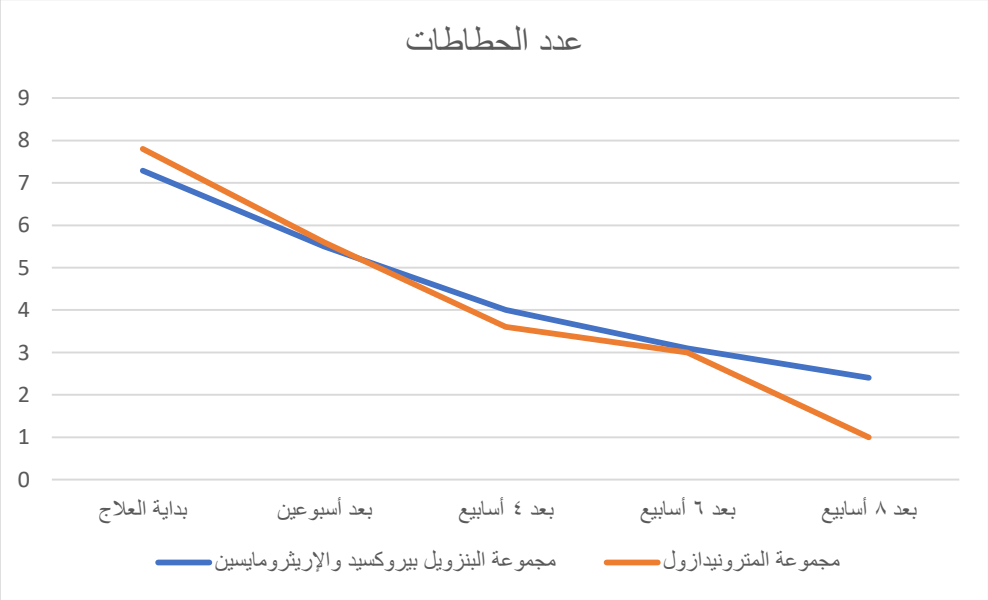
من الجدول السابق نجد أن عدد الحطاطات في تناقص منذ بداية العلاج في كل من مجموعتي العلاج،

وبمقارنة مقدار الانخفاض باستخدام اختبار مان وتني **(Mann-Whitney)** نجد أن (P-Value >0.05) وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في عدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي المعالجة.

في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بالمقارنة بين متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع الثاني والرابع والسادس نجد أن ذروة الانخفاض في عدد الحطاطات تحققت في الأسبوع الثاني ومن بعده في الأسبوع الرابع.

في مجموعة المترونيدازول بالمقارنة بين متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع الثاني والرابع والسادس نجد أن ذروة الانخفاض في عدد الحطاطات تحققت في الأسبوع الثاني ومن بعده في الأسبوع الرابع.

ولكن في نهاية المعالجة، انخفض عدد الحطاطات في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بمقدار ٦٧.١%، وفي مجموعة المترونيدازول بمقدار ٨٢.١%.



المخطط رقم (٧): عدد الحطاطات خلال فترة متابعة العلاج

٢- عدد البثرات:

يوضح (الجدول) عدد البثرات (الوسيط والمجال) لدى مرضى الدراسة وفقاً للعلاج المُستَخدَم عند بدء العلاج وخلال أوقات المتابعة.

الجدول رقم (١٥): مقارنة عدد البثرات بين مجموعتي العلاج خلال أوقات المتابعة:

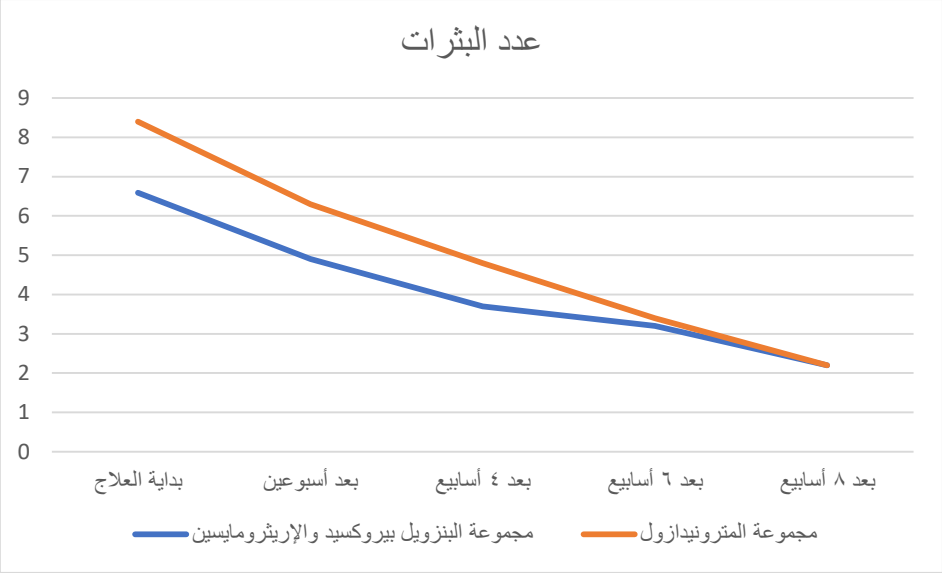
المجموعة		بداية العلاج	بعد أسبوعين	بعد ٤ أسابيع	بعد ٦ أسابيع	بعد ٨ أسابيع	Mann-Whitney	P-Value
مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	الوسيط	6.59	4.9	3.7	3.2	2.2	0.024	0.878
	المجال	5 -20	0 - 16	0 - 12	0 – 12	0-11		
مجموعة المترونيدازول	الوسيط	8.40	6.3	4.8	3.4	2.6		
	المجال	6 -20	2 -16	0 - 12	0 – 12	0-11		

من الجدول السابق نجد أن عدد البثرات في تناقص منذ بداية العلاج في كل من مجموعتي العلاج، وبمقارنة مقدار الانخفاض باستخدام اختبار مان وتني **(Mann-Whitney)** نجد أن (P-Value >0.05) وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في عدد البثرات وفقاً لمجموعتي المعالجة.

في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بالمقارنة بين متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع الثاني والرابع والسادس نجد أن ذروة الانخفاض في عدد الحطاطات تحققت في الأسبوع الثاني ومن بعده في الأسبوع الرابع.

في مجموعة المترونيدازول بالمقارنة بين متوسط عدد الحطاطات في الأسبوع الثاني والرابع والسادس نجد أن ذروة الانخفاض في عدد الحطاطات تحققت في الأسبوع الثاني ومن بعده في الأسبوع الرابع.

وفي نهاية المعالجة، انخفض عدد البثرات في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بمقدار ٦٦.٦%، وفي مجموعة المترونيدازول بمقدار ٦٩.١%.



المخطط رقم (٨): عدد البثرات خلال فترة متابعة العلاج

٣- شدة الحمامى:

أ- بعد الأسبوع الثاني:

الجدول رقم (١٦): مقارنة شدة الحمامى بعد أسبوعين من العلاج وفقاً لنوع العلاج:

شدة الحمامى بعد أسبوعين من العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	٠	%٠.٠	١	%٦.٧	١.٦٥٩	٠.٦٤٦
خفيفة	٨	%٤٧.١	٨	%٥٣.٣		
متوسطة	٥	%٢٩.٤	٤	%٢٦.٧		
شديدة	٤	%٢٣.٥	٢	%١٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.646) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر الحمامى حسب مجموعة العلاج.

ب- بعد الأسبوع الرابع:

الجدول رقم (١٧): مقارنة شدة الحمامى بعد ٤ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج:

شدة الحمامى بعد ٤ أسابيع من العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	١	%٥.٩	١	%٦.٧	٠.١٤٢	٠.٩٨٦
خفيفة	٨	%٤٧.١	٧	%٤٦.٧		
متوسطة	٥	%٢٩.٤	٥	%٣٣.٣		
شديدة	٣	%١٧.٦	٢	%١٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.986) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر الحمامى حسب مجموعة العلاج.

ج- بعد الأسبوع السادس:

الجدول رقم (١٨): مقارنة شدة الحمامى بعد ٦ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج:

شدة الحمامى بعد ٦ أسابيع من العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	١	%٥.٩	١	%٦.٧	٠.٥١٨	٠.٩١٥
خفيفة	١٠	%٥٨.٨	٧	%٤٦.٧		
متوسطة	٤	%٢٣.٥	٥	%٣٣.٣		
شديدة	٢	%١١.٨	٢	%١٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.591) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر الحمامى حسب مجموعة العلاج.

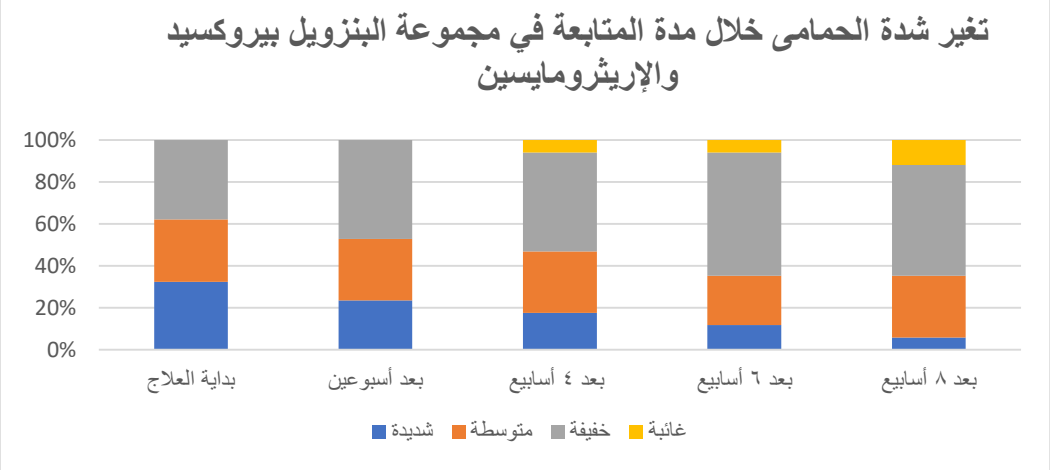
د- بعد الأسبوع الثامن (في نهاية العلاج):

الجدول رقم (١٩): مقارنة شدة الحمامى بعد ٨ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج:

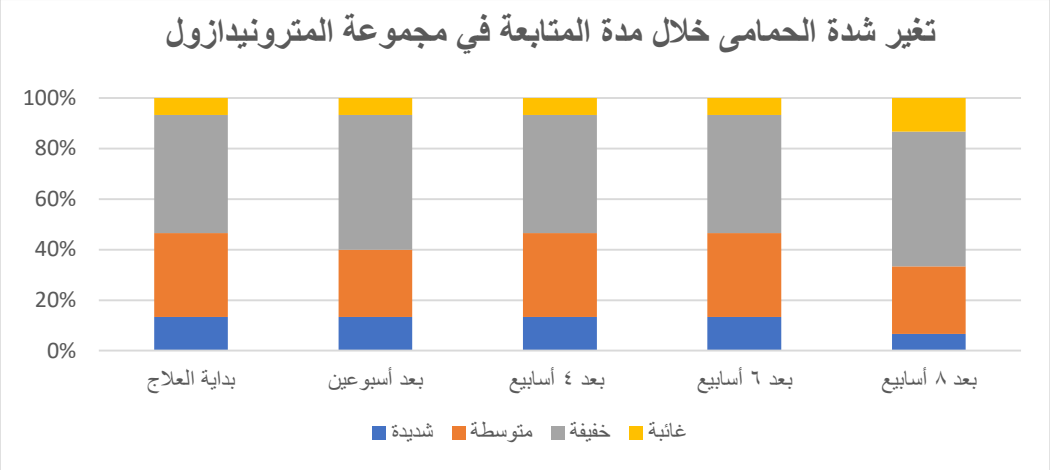
شدة الحمامى بعد ٨ أسابيع من العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	٢	%١١.٨	٢	%١٣.٣	٠.٠٤٥	٠.٩٩٧
خفيفة	٩	%٥٢.٩	٨	%٥٣.٣		
متوسطة	٥	%٢٩.٤	٤	%٢٦.٧		
شديدة	١	%٥.٩	١	%٦.٧		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.997) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات الحمامى بعد العلاج حسب مجموعة العلاج.

وفي نهاية المعالجة، انخفضت شدة الحمامى في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين من ٢.٩٤١ إلى ٢.٢٩٤ أي بمقدار ٢٢% وفي مجموعة المترونيدازول من ٢.٥٣٢ إلى ٢.٢٦٨ أي بمقدار ١٠.٤٢%.



يوضح المخطط (٩) تغير شدة الحمامى خلال مدة المتابعة في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين



يوضح المخطط (١٠) تغير شدة الحمامى خلال مدة المتابعة في مجموعة المترونيدازول:

٤- شدة توسع الشعريات:

أ- بعد الأسبوع الثاني:

الجدول رقم (٢٠): مقارنة شدة توسع الشعريات بعد أسبوعين من العلاج وفقاً لنوع العلاج:

شدة توسع الشعريات بعد الأسبوع الثاني من العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	١	%٥.٩	٠	%٠.٠	١.٩١٤	٠.٥٩٠
خفيفة	٤	%٢٣.٥	٣	%٢٠.٠		
متوسطة	٨	%٤٧.١	١٠	%٦٦.٧		
شديدة	٤	%٢٣.٥	٢	%١٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.590) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة توسع الشعريات حسب مجموعة العلاج.

ب- بعد الأسبوع الرابع:

الجدول رقم (٢١): مقارنة شدة توسع الشعريات بعد ٤ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج:

شدة توسع الشعريات بعد ٤ أسابيع من العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	١	%٥.٩	٠	%٠.٠	١.٢٢٣	٠.٧٤٨
خفيفة	٣	%١٧.٦	٤	%٢٦.٧		
متوسطة	١١	%٦٤.٧	٩	%٦٠.٠		
شديدة	٢	%١١.٨	٢	%١٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.748) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة توسع الشعريات حسب مجموعة العلاج.

ج- بعد الأسبوع السادس:

الجدول (٢٢): مقارنة شدة توسع الشعريات بعد ٦ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج:

شدة توسع الشعريات بعد ٦ أسابيع من العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	٢	%١١.٨	١	%٦.٧	٠.٧٩٢	٠.٨٥١
خفيفة	٢	%١١.٨	٥	%٣٣.٣٣		
متوسطة	١٠	%٥٨.٨	٧	%٤٦.٦		
شديدة	٣	%١٧.٦	٢	%١٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.851) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات مشعر شدة توسع الشعريات حسب مجموعة العلاج.

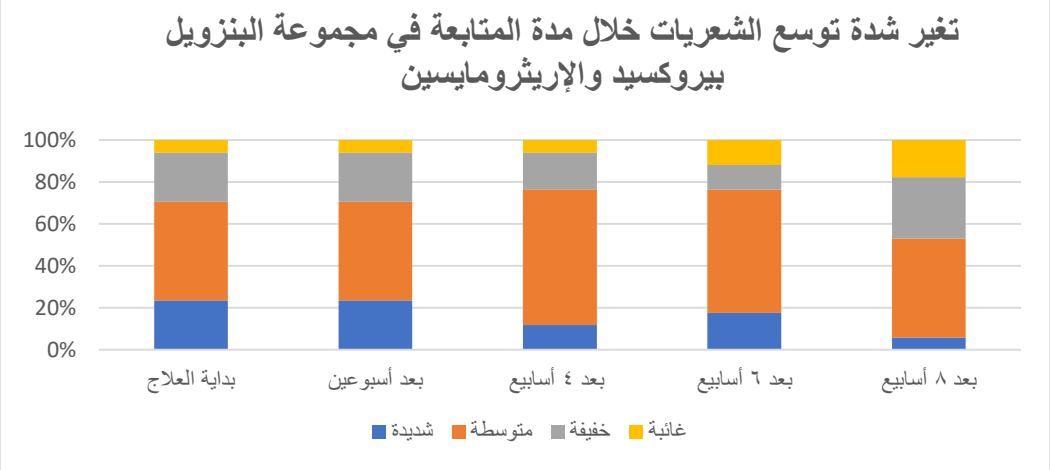
د- بعد الأسبوع الثامن (في نهاية العلاج):

الجدول (٢٣): مقارنة شدة توسع الشعريات بعد ٨ أسابيع من العلاج وفقاً لنوع العلاج:

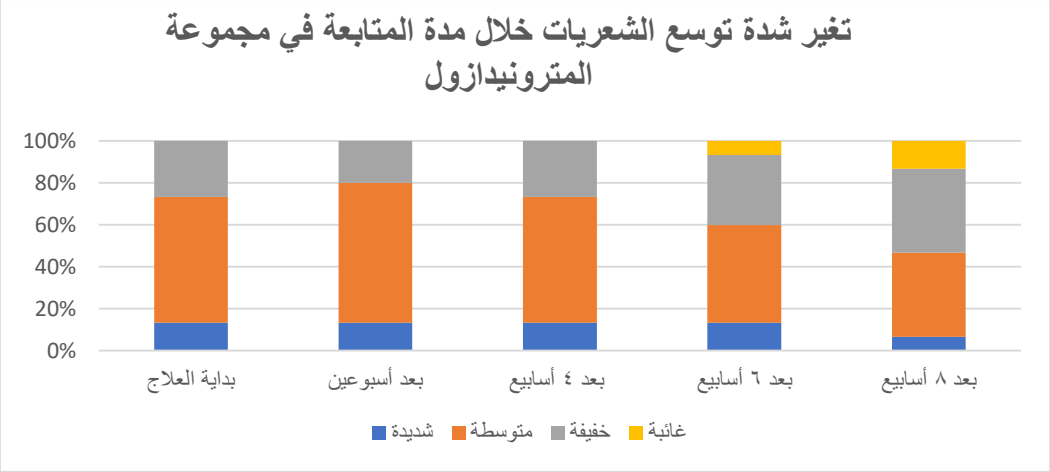
شدة توسع الشعريات بعد ٨ أسابيع من العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين		مجموعة المترونيدازول		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
غائبة	٣	%١٧.٦	٢	%١٣.٣	٠.٤٥٤	٠.٩٢٩
خفيفة	٥	%٢٩.٤	٦	%٤٠.٠		
متوسطة	٨	%٤٧.١	٦	%٤٠.٠		
شديدة	١	%٥.٩	١	%٦.٧		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.929) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات توسع الشعريات حسب مجموعة العلاج.

وفي نهاية المعالجة، انخفضت شدة توسع الشعريات في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين من ٢.٨٨٢ إلى ٢.٤١٣ أي بمقدار ١٦.٢٨% وفي مجموعة المترونيدازول من ٢.٨٦٦ إلى ٢.٤٠١ أي بمقدار ١٦.٢٣%.



يوضح المخطط (١١) تغير شدة توسع الشعريات خلال مدة المتابعة في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين:



يوضح المخطط (١٢) تغير شدة توسع الشعريات خلال مدة المتابعة في مجموعة المترونيدازول:

٥- تقييم الاستجابة على العلاج:

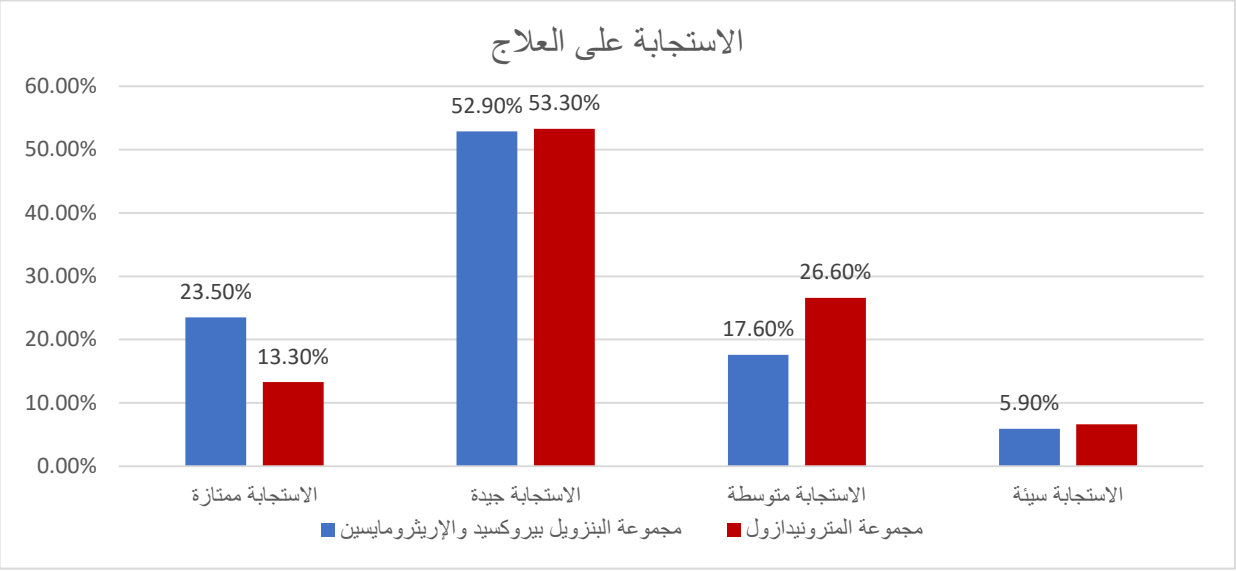
قُيِّمَت الاستجابة في نهاية فترة العلاج في كل مجموعة وقُسِّمَت إلى ٤ درجات:

- استجابة ممتازة: زوال كافة الآفات، تحققت عند ٤ مرضى في المجموعة الأولى بنسبة ٢٣.٥% وعند مريضين في المجموعة الثانية بنسبة ١٣.٣%.
- استجابة جيدة : تحسن ٣ متغيرات على الأقل، تحققت عند ٩ مرضى في المجموعة الأولى بنسبة ٥٢.٩% وعند ٨ مرضى في المجموعة الثانية بنسبة ٥٣.٣%.
- استجابة متوسطة : تحسن متغيرين على الأقل، تحققت عند ٣ مرضى في المجموعة الأولى بنسبة ١٧.٦% وعند ٤ مرضى في المجموعة الثانية بنسبة ٢٦.٦%.
- استجابة سيئة : تحسن متغير واحد فقط، أو عدم تحسن الآفات بعد العلاج، تحققت عند مريض في المجموعة الأولى بنسبة ٥.٩% وعند مريض في المجموعة الثانية بنسبة ٦.٦%.

الجدول رقم (٢٤): مقارنة الاستجابة على العلاج بين مجموعتي الدراسة:

الاستجابة على العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين (١٧ مريض)		مجموعة المترونيدازول (١٥ مريض)		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
ممتازة	٤	٢٣.٥%	٢	١٣.٣%	٠.٧٤٦٣	0.8623
جيدة	٩	٥٢.٩%	٨	٥٣.٣%		
متوسطة	٣	١٧.٦%	٤	٢٦.٦%		
سيئة	١	٥.٩%	١	٦.٦%		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.8623) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين الاستجابة على العلاج حسب مجموعة العلاج، والمخطط التالي يبين ذلك:



المخطط رقم (١٣): مقارنة الاستجابة العلاجية بين مجموعتي الدراسة

٦- النكس:

يُعرَّف النكس على أنه ازدياد عدد الآفات الالتهابية (الحطاطات أو البثرات) مقارنةً بالشهر الثاني من العلاج.

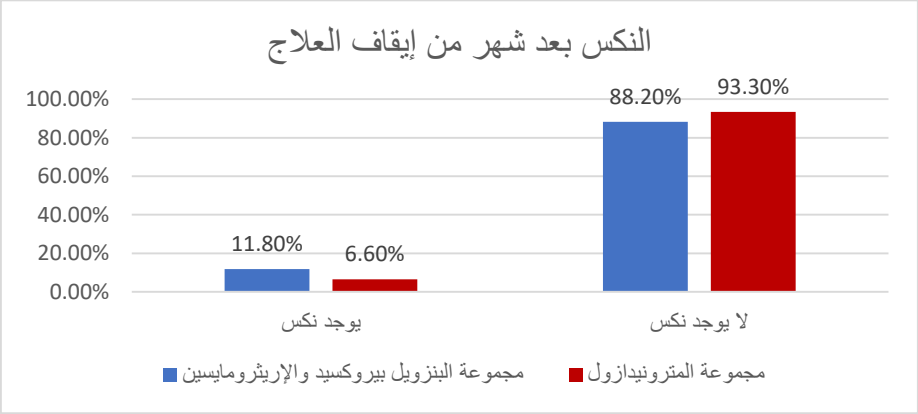
بمتابعة المرضى بعد شهر من إيقاف العلاج، نكس ٢ مرضى من المجموعة الأولى بنسبة ١١.٨% ومريض من المجموعة الثانية بنسبة ٦.٦%.

الجدول رقم (٢٥): مقارنة النكس بعد إيقاف العلاج بين مجموعتي الدراسة:

النكس بعد شهر من إيقاف العلاج	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين (١٧ مريض)		مجموعة المترونيدازول (١٥ مريض)		Chi-Square Tests	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	Chi-Square	P-Value
يوجد نكس	٢	%١١.٨	١	%٦.٦	٠.٢٤٣٨	0.6215

لا يوجد نكس	١٥	%٨٨.٢	١٤	%٩٣.٣		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.6215) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين نسبة المرضى الناكسين حسب مجموعة العلاج، والمخطط التالي يبين ذلك:



المخطط رقم (١٤): مقارنة النكس بعد إيقاف العلاج بين مجموعتي الدراسة

٧- التأثيرات الجانبية:

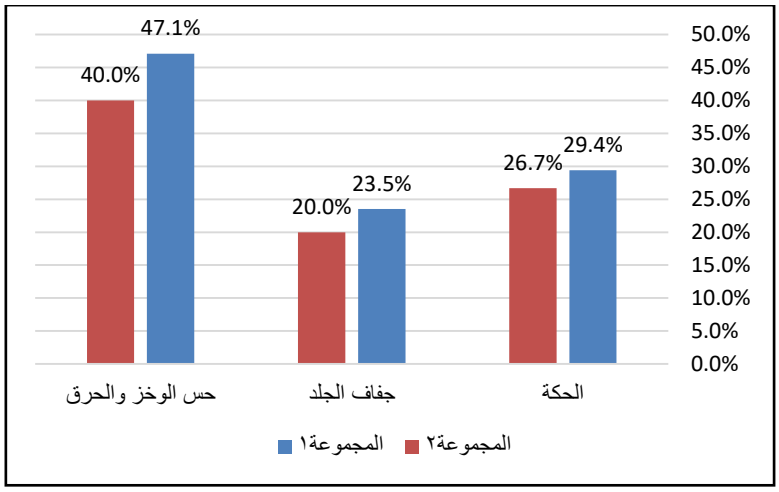
تضمنت التأثيرات الجانبية في المجموعتين الحكة بشكل رئيسي وجفاف الجلد وحس الوخز والحرق.

الجدول رقم (٢٦): يوضح التأثيرات الجانبية للعلاج في مجموعتي الدراسة:

			نوع العلاج		المجموع	Chi-Square Tests	
			مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	مجموعة المترونيدازول		Chi-Square	P-Value
التأثيرات الجانبية	الحكة	العدد	5	4	**9**	0.006	0.997
		النسبة المئوية	29.4%	26.7%	**28.1%**		
	جفاف الجلد	العدد	4	3	**7**		
		النسبة المئوية	23.5%	20.0%	**21.9%**		
	حس الوخز والحرق	العدد	8	6	**14**		
		النسبة المئوية	47.1%	40.0%	**43.8%**		
المجموع		**العدد**	**17**	**13**	**30**		

	النسبة المئوية	100.0%	86.7%	93.8%		

بتطبيق اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.997) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α=0.05) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات فئات الآثار الجانبية حسب مجموعة العلاج، والمخطط التالي يبين ذلك:



المخطط رقم (١٥): يوضح التأثيرات الجانبية للعلاج في كلا المجموعتين

٤- المقارنة مع الدراسات العالمية:

١-مقارنة مع الدراسة الشبيهة بدراستنا التي أُجرِيَت في تركيا بين عامي ٢٠٠٠-٢٠٠٢ :[1]

Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea.

Oztűrkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, Afşar FS. Department of Dermatology, Medical Faculty of Celal Bayar University, Manisa, Tűrkiye, 2000-2002.

الجدول رقم (٢٧): مقارنة بين دراستنا والدراسة التركية ل Oztűrkcan S :

المتغير	دراستنا	الدراسة التركية ل Oztűrkcan S
مكان وتاريخ الدراسة	سوريا، من تموز ٢٠٢٠ إلى تشرين الأول ٢٠٢١	تركيا، من تشرين الأول ٢٠٠٠ إلى آذار ٢٠٠٢
تطبيق العلاج	مرتين يومياً	مرتين يومياً
مدة العلاج	شهرين	شهرين
أوقات وعدد	مراجعة كل أسبوعين لمدة شهرين من بدء	مراجعة بعد شهر وبعد شهرين من بدء

المتغير	دراستنا	الدراسة التركية ل Oztűrkcan S
المراجعات	العلاج	العلاج
تقييم النكس	بعد شهر من إيقاف العلاج	لم يُقيَّم
عدد المرضى	١٧ مريض في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين/ ١٥ مريض في مجموعة المترونيدازول	٢٧ مريض في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين/ ٢٩ مريض في مجموعة المترونيدازول
الجنس	٦ (٣٥.٢٩%) ذكور–١١ (٦٤.٧%) إناث في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين/ ٥ (٣٣.٣٣%) ذكور–١٠ (٦٦.٦٦%) إناث في مجموعة المترونيدازول	٩ (٣٣.٣%) ذكور–١٨ (٦٦.٧%) إناث في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين/ ٨ (٢٧.٦%) ذكور–٢١ (٧٢.٤%) إناث في مجموعة المترونيدازول
العمر (وسطي)	٤١.٤ سنة في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين/ ٣٩.١ سنة في مجموعة المترونيدازول	٤٩.٥ سنة في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين/ ٤٩.٩٦ سنة في مجموعة المترونيدازول
مدة المرض (وسطي)	٢.٠١ سنة في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين/ ١.٨١ سنة في مجموعة المترونيدازول	٢.٧٨ سنة في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين/ ٢.٥٣ سنة في مجموعة المترونيدازول
التوافق في تركيب مجموعتي الدراسة	المجموعتان متوافقتان من حيث عدد المرضى والجنس ووسطي مدة المرض ووسطي العمر.	المجموعتان متوافقتان من حيث عدد المرضى والجنس ووسطي مدة المرض ووسطي العمر.
تحرّي الدويدية الجريبية عبر كشط الجلد	لم يُجرى	أُجريَ عند بدء العلاج وبعد شهر وبعد شهرين، وقُورِنَت النتائج بين مجموعتي العلاج
تحري الدويدية الجريبية قبل العلاج	لم يُجرى	التحري إيجابي بنسبة ٧٤.١% في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين –التحري إيجابي بنسبة ٦٢.١% في مجموعة المترونيدازول
تقييم الاستجابة على العلاج	قُيِّمَت شدة الحمامى وتوسع الشعريات والحطاطات والبثرات قبل البد بالعلاج وبعد كل أسبوعين لمدة شهرين وبعد شهر من إيقاف العلاج، وصُنِّفَت الاستجابة السريرية على العلاج إلى استجابة ممتازة، متوسطة، جيدة، سيئة.	قُيِّمَت شدة الحمامى وتوسع الشعريات والحطاطات والبثرات والعقيدات قبل وخلال وبعد العلاج، وصُنِّفَت الاستجابة السريرية على العلاج إلى تدهور، عدم تحسن، تحسن متوسط، تحسن ملحوظ وشفاء تام.
تحري الدويدية الجريبية بعد شهر من	لم يُجرى	في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين: ٤٠.٧% من المرضى

المتغير	دراستنا	الدراسة التركية ل Oztűrkcan S
بدء العلاج		إيجابيي التحري أصبحوا سلبيي التحري. في مجموعة المترونيدازول: ١٧.٢% من المرضى إيجابيي التحري أصبحوا سلبيي التحري. كان البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين أكثر فعالية من المترونيدازول في إنقاص الدويدية الجريبية بعد الشهر الأول من بدء العلاج.
الاستجابة في نهاية العلاج	في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين: استجابة ممتازة عند ٤ مرضى (٢٣.٥%) –جيدة عند ٩ مرضى (٥٢.٩%) –متوسطة عند ٣ مرضى (١٧.٦%) –سيئة عند مريض (٥.٩%). في مجموعة المترونيدازول: استجابة ممتازة عند مريضين (١٣.٣%) –جيدة عند ٨ مرضى (٥٣.٣%) –متوسطة عند ٤ مرضى (٢٦.٦%) –سيئة عند مريض (٦.٦%). بتطبيق اختبار Qui–square لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.	في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين: شفاء تام عند مريضين (٨.٣%) –تحسن ملحوظ عند ٢٢ مريض (٩١.٧%) – في مجموعة المترونيدازول: شفاء تام عند ٨ مرضى (٢٦.٧%) –تحسن ملحوظ عند ٢٢ مريض (٧٣.٣%). بتطبيق اختبار Qui–square p–value=11>0.05 أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين.
التحسن السريري في مشعر الحطاطات والبثرات	انخفض عدد الحطاطات في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بمقدار ٦٧.١%، وفي مجموعة المترونيدازول بمقدار ٨٢.١%. انخفض عدد البثرات في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بمقدار ٦٦.٦%، وفي مجموعة المترونيدازول بمقدار ٦٩.١%. أظهر كلا العلاجين فعالية متشابهة على الحطاطات والبثرات.	في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين ٦٥.٢% في مجموعة المترونيدازول ٨١.٥% كلا العلاجين فعالين لكن أظهر المترونيدازول فعالية أكبر على الحطاطات والبثرات.
التحسن السريري في مشعر توسع الشعريات	انخفضت شدة توسع الشعريات في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين ١٦.٢٨% وفي مجموعة المترونيدازول ١٦.٢٣%	في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين ٠% لم يبدِ أي مريض تراجع في توسع الشعريات في مجموعة المترونيدازول ١١.١% تراجع في توسع الشعريات.

المتغير	دراستنا	الدراسة التركية ل Oztűrkcan S
التحسن السريري في مشعر الحمامى	انخفضت شدة الحمامى في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين ٢٢% وفي مجموعة المترونيدازول ١٠.٤٢%	في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين ١٣% في مجموعة المترونيدازول ١١.١%
تحري الدويدية الجريبية في نهاية العلاج	لم يُجرى	في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين: التحري إيجابي عند مريض فقط. في مجموعة المترونيدازول: التحري إيجابي عند مريض فقط. العلاجان فعالان في إنقاص الدويدية الجريبية في نهاية العلاج.
التأثيرات الجانبية	في مجموعة البنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين: الحكة ٢٩.٤%، جفاف الجلد ٢٣.٥%، الشعور بالحرق والوخز ٤٧.١%. في مجموعة المترونيدازول: الحكة ٣٠.٨%، جفاف الجلد ٢٣.١%، الشعور بالحرق والوخز ٤٦.٢%.	لم تُقيَّم
النكس	قُيِّم بعد شهر من إيقاف العلاج، نكس مريضان في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بنسبة ١١.٨% ونكس مريض في مجموعة المترونيدازول بنسبة ٦.٦%.	لم يُقيَّم

في الدراسة التركية: في الزيارة الأولى كانت نسبة التحسن متماثلة بين المجموعتين، وأظهر كل من العلاجَين فعالية في الزيارة الثانية والثالثة لكن كان المترونيدازول أكثر فعالية.

بينما في دراستنا أظهر العلاجان فعالية متشابهة خلال فترات المراقبة، وظهرت ذروة التحسن في عدد الحطاطات والبثرات في الأسبوعين الثاني والرابع.

٢-مقارنة المجموعة الأولى في دراستنا (مجموعة البنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين) مع دراسة لفعالية الهلام الموضعي المكوَّن من البنزويل بيروكسيد مع الكليندامايسين في معالجة الوردية: [2]

Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea.

Breneman D, Savin R, VandePol C, Vamvakias G, Levy S, Leyden J, The Department of Dermatology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA, 2004.

الجدول رقم (٢٨): يوضح مقارنة مجموعة البنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين في دراستنا مع مجموعة البنزويل بيروكسيد والكليندامايسين لـBreneman D في هذه الدراسة:

المتغير	مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين في دراستنا	مجموعة البنزويل بيروكسيد والكليندامايسين في دراسة Breneman D
مكان الدراسة	سوريا في مركز وحيد (مستشفى الأمراض الجلدية في دمشق)	٣ مراكز في الولايات المتحدة الأمريكية
مدة العلاج	٨ أسابيع (شهرين)	١٢ أسبوع (٣ أشهر)
عدد مرات التطبيق	مرتين يومياً	مرة يومياً
عدد المرضى	١٧	٢٧
الجنس	٦ (٣٥.٢٩%) ذكور ١١- (٦٤.٧%) إناث	٨ (٣٠.٨%) ذكور ١٨- (٦٩.٢%) إناث
العمر (وسطي)	٤١.٤ سنة	٤٣.١ سنة
مدة المرض (وسطي)	٢.٠١ سنة	١٠.٧ سنة
المتابعة والزيارات	كل أسبوعين من بدء العلاج لمدة شهرين ومن ثم بعد شهر لتقييم النكس	في الأسابيع ١٢/٩/٦/٣
انسحاب المرضى من الدراسة	انسحب مريضان بسبب التخريش الناتج عن العلاج وانقطع التواصل مع المريضين الآخرَين	انسحب مريضان بسبب التخريش الناتج عن العلاج
التحسن والانخفاض بعدد الحطاطات والبثرات في نهاية العلاج	انخفض عدد الحطاطات بمقدار ٦٧.١% وانخفض عدد البثرات بمقدار ٦٦.٦%	٧١.٣%
انخفاض شدة الحمامى قبل وبعد العلاج	انخفضت شدة الحمامى في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين	٢.١٧-١.٥٤=٠.٦٣ انخفضت شدة الحمامى في مجموعة

	من ٢.٩٤١ إلى ٢.٢٩٤ أي بمقدار ٢٢%	البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين من ٢.١٧ إلى ١.٥٤ أي بمقدار ٢٩%
بتطبيق اختبار Qui-square نجد أن p-value=0. 774>0.05 أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين من حيث انخفاض عدد الحطاطات والبثرات وشدة الحمامى.		
التأثيرات الجانبية	الحكة عند ٥ مرضى (٢٩.٤%) حس الحرق عند ٨ مرضى (٤٧.١%) جفاف الجلد عند ٤ مرضى (٢٣.٥%)	الحكة عند مريضين (٧.٤%) حس الحرق عند ٤ مرضى (١٤.٨%) جفاف الجلد عند ٠ مرضى (٠%)
	بتطبيق اختبار Qui-square نجد p-value أكبر من ٠.٠٥ أي توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين حيث ظهرت التأثيرات الجانبية أشيع في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين.	

في الدراسة الأميركية كان التحسن السريري واضحاً بدءاً من الأسبوع الثالث في مجموعة البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين بينما أصبح التحسن واضحاً في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين في دراستنا منذ الأسبوع الثاني.

٥- التحليل والمناقشة:

كان الهدف من هذه الدراسة المقارنة بين هلام البنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين الموضعي وهلام المترونيدازول الموضعي لعلاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة إلى المتوسطة الشدة من حيث الفعالية والأمان.

أُثبِتت فعالية وأمان المترونيدازول الموضعي في علاج الوردية، ويعدّ الخط الموضعي الأول في المعالجة، رغم أن الآلية غير مفهومة بشكل جيد لكن غالباً ماتعود إلى خصائصه المُضادة للالتهاب والمضادة للأكسدة، [284] وغير ناتجة عن تأثيره المُضاد للجراثيم [285].

لا تزال البيانات حول فعالية الصادات الموضعية في معالجة الوردية محدودة، مثل الإريثرومايسين الذي يعدّ الخط العلاجي الموضعي الثاني أو يُستَخدَم كعلاج مُساعد للوردية. [298]

يثبط الإرثرومايسين اصطناع البروتين في العضيات عبر تثبيط تحت الوحدة الريبوزومية 50S. [292]

ويثبط السيتوكينات ما قبل الالتهابية مثل IL-8 وينقص منتجات العدلات التأكسدية. [290]

أما بالنسبة للبنزويل بيروكسيد فتوجد تقارير قليلة عن فعاليته في معالجة الوردية، حيث يعمل عبر تحرير الأكسجين النشط الفعال، إضافة لأثره الحال للكيراتين وللزؤان.[291] ولا يملك البنزويل بيروكسيد أي خصائص مضادة للالتهاب لكنه مضاد حيوي قوي مما يقترح وجود محرض جرثومي للالتهاب الجريبي المُلاحَظ في الوردية. [287]

ذُكِرَ تطور مقاومة للجراثيم على الاريثرومايسين الموضعي، وتناقصت بمشاركته مع البنزويل بيروكسيد. [291] حيث وُجِدَ زيادة تشكل جذور البنزويل بيروكسيد بوجود الازثرومايسين مما يزيد من فعاليته، وقد ينطبق هذا على بقية الماكروليدات كالاريثرومايسين. [292]

وبسبب ما سبق فضلنا دراسة فعالية وأمان العلاج التشاركي من البنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين في معالجة الوردية وتحري إمكانية اعتماده كعلاج بديل فعال وأمن.

شملت الدراسة ٣٢ مريض عُيِّنوا عشوائياً إلى مجموعتين، تضمنت المجموعة الاولى ١٧ مريض عولجوا بهلام الإريثرومايسن ٣% والبنزويل بيروكسيد ٥% الموضعي، وتضمنت المجموعة الثانية ١٥ مريض عُولجوا بهلام المترونيدازول الموضعي ٠.٧٥%.

كانت المجموعتان متوافقتين في التركيب من حيث عدد المرضى ومتوسط أعمار المرضى ومتوسط مدة المرض والجنس ومن حيث شدة الوردية (عدد الحطاطات وعدد البثرات وشدة الحمامى وشدة توسع الشعريات) عند بداية العلاج.

في دراستنا، حقق العلاجين المَدروسَين تحسناً متماثل في الوردية خلال فترات المراقبة وفي نهاية العلاج.

بالنسبة لعدد الحطاطات، كان الانخفاض أشده في المجموعتين في الأسبوع الثاني والرابع.

وبالنسبة لعدد البثرات، كان الانخفاض أشده في المجموعتين في الأسبوع الثاني والرابع.

بالنسبة للحمامى، لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تحسن توسع الشعريات خلال فترات المراقبة

وفي نهاية العلاج.

في نهاية العلاج: انخفضت شدة الحمامى في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بمقدار ٢٢% وانخفضت في مجموعة المترونيدازول بمقدار ١٠.٤٢%.

بالنسبة لتوسع الشعريات، لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تحسن توسع الشعريات خلال فترات المراقبة وفي نهاية العلاج.

في نهاية العلاج: انخفضت شدة توسع الشعريات في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين بمقدار ١٦.٢٨% وانخفضت في مجموعة المترونيدازول بمقدار ١٦.٢٣%.

كانت النتائج متشابهة في التأثيرات الجانبية ومعدل النكس بعد شهر من إيقاف العلاج في كلتا المجموعتين، وتضمنت التأثيرات الجانبية الحكة بشكل رئيسي وجفاف الجلد وحس الوخز والحرق.

تكمن أهمية هذه الدراسة أنها أظهرت عدم وجود فرق مهم إحصائياً بين علاج الوردية بهلام البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين الموضعي وهلام المترونيدازول الموضعي من حيث الفعالية والأمان.

بالمقارنة مع الدراسة التركية التي قام بها Oztűrkcan S[1]: في الزيارة الأولى كانت نسبة التحسن متماثلة بين المجموعتين، وأظهر كل من البنزويل بيروكسيد–الاريثرومايسين والمترونيدازول فعالية في الزيارة الثانية والثالثة لكن كان المترونيدازول أكثر فعالية. بينما في دراستنا أظهر العلاجان فعالية متشابهة في نهاية العلاج وخلال فترات المراقبة، وحقق العلاجَين التحسن الأفضل في عدد الحطاطات والبثرات خلال الأسبوع الثاني والرابع.

بالمقارنة مع الدراسة الأميركية التي قام بها Breneman D, et.al [2]: لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بالنسبة لانخفاض عدد الحطاطات والبثرات وشدة الحمامى بين مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين في دراستنا ومجموعة البنزويل بيروكسيد والكلندامايسين في الدراسة الأميركية.

ولكن في الدراسة الأميركية كان التحسن السريري واضحاً بدءاً من الأسبوع الثالث في مجموعة البنزويل

بيروكسيد والكلندامايسين بينما كان التحسن واضحاً في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين في دراستنا في الأسبوع الثاني.

كما كانت التأثيرات الجانبية للعلاج أشيع في مجموعة البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين في دراستنا قد يعود ذلك للسواغ المُستخدَم أو لعدم التزام المرضى بتجنب العوامل المحرضة بشكل كافٍ.

٦- الخلاصة:

حقق العلاجان المَدروسَان (البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين) و(المترونيدازول) تحسناً متماثلاً في عدد الحطاطات وعد البثرات وشدة الحمامى وشدة توسع الشعريات خلال فترات المراقبة وفي نهاية فترة العلاج.

كانت النتائج متشابهة في التأثيرات الجانبية ومعدل النكس بعد شهر من إيقاف العلاج في كلتا المجموعتين.

وبالتالي يمكن الاستنتاج أنه لا فرق مهم إحصائياً بين علاج الوردية بهلام البنزويل بيروكسيد والإريثرومايسين الموضعي وهلام المترونيدازول الموضعي من حيث الفعالية والأمان.

وبالتالي الهلام الموضعي التشاركي بين بنزويل بيروكسيد واريثرومايسين بديلٌ فعال وآمن وغير مكلف لمعالجة العدّ الوردي مع تأثيرات جانبية تتمثل بالحكة وجفاف الجلد وشعور الوخز والحرق وغالباً ما تكون خفيفة.

٧- التوصيات:

- الهلام الموضعي التشاركي بين بنزويل بيروكسيد واريثرومايسين بديلٌ فعال وآمن وغير مكلف لمعالجة العدّ الوردي.
- العمل على تثقيف المرضى حول الطبيعة المزمنة للعد الوردي وضروري تجنب العوامل المثيرة والالتزام بغسول لطيف مناسب ووقاية شمسية ومرطب مناسب للوجه.
- نظراً لإجراء هذه الدراسة على عددٍ قليلٍ من المرضى وضمنَ مركزٍ واحدٍ، فنحنُ بحاجةٍ إلى دراساتٍ متعدّدةِ المراكز بأعدادٍ أكبر من المرضى من أجل تعميمِ النتائج.

٨- صور المرضى:

المريضة (١) قبل المعالجة بالبنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين.

المريضة (١) بعد المعالجة بالبنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين.

المريضة (٢) قبل المعالجة بالبنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين.

المريضة (٢) بعد المعالجة بالبنزويل بيروكسيد والاريثرومايسين.

المريضة (٣) قبل المعالجة بالمترونيدازول.

المريضة (٣) بعد المعالجة بالمترونيدازول.

٩- المراجع:

1) Oztűrkcan S, Ermertcan AT, Sahin MT, et al. Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea. J Dermatol. 2004 Aug;31(8):610-7.
2) Breneman D, Savin R, VandePol C, et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. Int J Dermatol. 2004 May;43(5):381-7.
3) Torpy JM, Schwartz LA, Golub RM. Rosacea. JAMA. 2012;307(21):2333.
4) de Bersaques J. Historical notes on (acne) rosacea. Eur J Dermatol 1995;5: 16-22.
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(4): 584–7.
6) Powell FC: Clinical practice. Rosacea. N Engl J Med. 2005; 352(8): 793–803.
7) van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med. 2017;377:1754–64.
8) Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al.: Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. Dermatology. 2016; 232(2): 208–13.
9) Holmes AD, Spoendlin J, Chien AL, et al.: Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(1): 156–66
10) Rosen T, Stone MS. Acne rosacea in blacks. J Am Acad Dermatol 1987;17:70-
11) van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med. 2017;377:1754–64.
12) Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018;78:148–55.
13) Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. J Investig Dermatol Symp Proc. 2011;15: 53–62.
14) Holmes AD, Spoendlin J, Chien AL, et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. J Am Acad Dermatol. 2018;78:156–66.
15) Martin Steinhoff, Jurgen schauber, et al. New insights into rosacea pathophysiology a review of recent findings. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013;69:15-26.
16) Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: a systematic review and update. J Am Acad Dermatol. 2018;78:786–92 (e788).
17) Wang FY, Chi CC. Association of rosacea with inflammatory bowel disease: a moose-compliant meta-analysis. Medicine. 2019;98:e16448.

18) Martin Steinhoff, Jorg Buddenkotte, et al. clinical, cellular and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 2011;15: 2-11.
19) Buhl T, Sulk M, Nowak P, et al.: Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. J Invest Dermatol. 2015; 135(9): 2198–208.
20) Peter Arne Gerber, Bettina Alexandra Buhren, et al. Rosacea: the cytokine and chemokine network. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings . 20111;15: 40-47.
21) Kistowska M, Meier B, Proust T, et al.: Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients. J Invest Dermatol. 2015; 135(1): 110–8.
22) Agak GW, Qin M, Nobe J, et al.: Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. J Invest Dermatol. 2014; 134(2): 366–73.
23) Holmes AD: Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2013; 69(6): 1025–32.
24) Murillo N, Mediannikov O, Aubert J, et al.: Bartonella quintana detection in Demodex from erythematotelangiectatic rosacea patients. Int J Infect Dis. 2014; 29: 176–7.
25) Koçak M, Yağli S, Vahapoğlu G, et al.: Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. Dermatology. 2002; 205(3): 265–70.
26) Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. Dermatol Clin 2018; 36: 81 –6.
27) Margalit A, Kowalczyk MJ, Żaba R, et al. The role of altered cutaneous immune responses in the induction and persistence of rosacea. J Dermatol Sci. 2016 Apr;82(1):3-8.
28) Amir Ali A, Vender R, Vender R. The role of IL-17 in papulopustular rosacea and future directions. J Cutan Med Surg 2019; 23: 635–41.
29) Rebora A, Drago F, Picciotto A: Helicobacter pylori in patients with rosacea. Am J Gastroenterol. 1994; 89(9): 1603–4.
30) Kolibásová K, Tóthová I, Baumgartner J, et al.: Eradication of Helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea. Arch Dermatol. 1996; 132(11): 1393.
31) 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; 31(12): 2010–5.
32) Szlachcic A. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea. J Eur Acad Dermatol Vener- eol. 2002;16:328–33.

33) Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, et al. A study of the prevalence of Helicobacter pylori infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. Am J Gastroenterol. 1998;93:220–2.
34) Kim HS. Microbiota in Rosacea. Am J Clin Dermatol. 2020 Sep;21(Suppl 1):25-35. doi: 10.1007/s40257-020-00546-8.
35) Xingzhe Yang. Relationship between Helicobacter pylori and Rosacea: review and discussion. BMC infectious diseases 2018;18: 1-6.
36) Beridze L, Ebanoidze T, Katsitadze T, et al. The role of Helicobacter pylori in rosacea and pathogenetic treatment. Georgian Med News. 2020;298:109–12.
37) Bhattarai S, Agrawal A, Rijal A, et al. The study of prevalence of Helicobacter pylori in patients with acne rosacea. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2012;10:49–52.
38) Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part i. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015;72: 749–58.
39) Bonamigo RR, Leite CS, Wagner M, et al. Rosacea and Helicobacter pylori: interference of systemic antibiotic in the study of possible association. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14:424–5.
40) Koliba´ sova´ K, To´thova´ I, Baumgartner J, et al. Eradication of Helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea. Arch Dermatol. 1996;132:1393.
41) Gravina A, Federico A, Ruocco E, et al. Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea.
42) Lazaridou E, Giannopoulou C, Fotiadou C, et al. The potential role of microorganisms in the development of rosacea. J Dtsch Dermatol Ges. 2011 Jan;9(1):21-5.
43) Dundon WG, de Bernard M, Montecucco C. Virulence factors of Helicobacter pylori. Int J Med Microbiol. 2001;290:647–58.
44) Bonamigo RR, Leite CS, Wagner M, et al. Rosacea and Helicobacter pylori: interference of systemic antibiotic in the study of possible association. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14:424–5.
45) A Szlachcic. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea. Journal of the European Academy of dermatology and Venereology 2022:;6 (4): 328-333.
46) Yang X. Relationship between Helicobacter pylori and rosacea: review and discussion. BMC Infect Dis. 2018;18:318.
47) Peterson WL, Barnett CC, Evans DJ Jr, et al. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1993;88:2038–43.

48) D Boixeda de Miquel, M Vazquez Romero. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication therapy in rosacea patients. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2006;98 (7): 501, 2006
49) Fro¨lich JC, Bloomgarden ZT, Oates JA, et al. The carcinoid flush. Provocation by pentagastrin and inhibition by somatostatin. N Engl J Med. 1978;299:1055–7.
50) Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol. 2013;69(6):1025–32.
51) O'Reilly N, Menezes N, Kavanagh K. Positive correlation between serum immunoreactivity to Demodex-associated Bacillus proteins and erythematotelangiectatic rosacea. Br J Dermatol. 2012;167(5):1032–6.
52) Foley R, Kelly P, Gatault S, Powell F. Demodex: a skin resident in man and his best friend. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Jan;35(1):62-72.
53) Casas C, Paul C, Lahfa M, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. Exp Dermatol. 2012;21(12):906–10.
54) Searle T, Ali FR, Carolides S, et al. Rosacea and the gastrointestinal system. Australas J Dermatol. 2020.
55) L. Noguera-Morel, A. Hernandez-Martın, A.Torrelo. Childhood rosacea and related disorders. Clinical and Experimental Dermatology. 2020;8(2):46-3.
56) Drummond P D, Su D. Arch Dermatologic Res 2012: 304: 133-137.
57) Schwab V D, Sulk M, Seeliger S, et al. J Invest Dermatol Symp Proc 2011: 15: 53-62.
58) Gerber P A, Buhren B A, Steinhoff M, et al. J Invest Dermatol SympProc 2011: 15: 40-47.
59) Verena D. Schwab, Mathias Sulk, Stephan Seeliger. Neurovascular and Neuroimmune Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. 2011;10(٤):53-62.
60) Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. F1000Res. 2018 Dec 3;7:F1000 Faculty Rev-1885.
61) Manal Abokwidir, Steven R Feldman. Rosacea management. Skin appendage disorders. 2016;2 (1-2): 26-34.
62) Sobottka A, Lehmann P (2009) Rosacea 2009: new advances in pathophysiology, clinical staging and therapeutic strategies. Hautarzt 60: 999–1009.
63) Guarrera M, Parodi A, Cipriani C et al. (1982) Flushing in rosacea: a possible mechanism. Arch Dermatol Res 272:311–6.
64) Huggenberger R, Ullmann S, Proulx ST et al. (2010) Stimulation of lymphangiogenesis via VEGFR-3 inhibits chronic skin inflammation. Exp Med 207:2255–69.
65) Crawford G, Pelle M, James W (2004) Rosacea. I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 51:327–41.

66) Gomaa AH, Yaar M, Eyada MM et al. (2007) Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. J Cutan Pathol 34:748–53.
67) Jackson DG (2009) Immunological functions of hyaluronan and its receptors in the lymphatics. Immunol Rev 230:216–31.
68) Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. Dermatol Clin 2018; 36: 81–6.
69) Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci 2009; 55: 77–81.
70) Van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med 2017;377:1754-1764.
71) Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. F1000Prime Rep 2014;6:50.
72) Li S, Chen ML, Drucker AM, et al. Association of caffeine intake and caffeinated coffee consumption with risk of incident rosacea in women. JAMA Dermatol 2018;154:1394-1400.
73) GemmekeA,WollinaU. Acne-like exanthema due to epidermal growth factor receptor-targeted therapy with erlotinib. Dermatology–Clinical Cases 2009;1:9-10.
74) Wollina U, Ogunbiyi A, Verma S, et al. Rosacea in dark skin. In: Orfanos C, Zouboulis CC, Assaf C, eds. Pigmented Ethnic Skin and Imported Dermatoses. A Text-Atlas. Berlin, Germany: Springer International Publishing; 2018. p. 729-740.
75) Kucukunal A, Altunay I, Arici JE, et al. Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery? Cutan Ocul Toxicol 2016;35:110-114. 55. Egeberg A, Fowler Jr JF, Gislason GH, et al. Rosacea and risk of cancer.
76) LiS, ChoE, DruckerAM, et al. Alcohol intake an drisk of rosacea in US women. J Am Acad Dermatol 2017;76:1061-1067.
77) Suyun Li, PhD, Eunyoung Cho, ScD, Aaron M. Drucker, MD, ScM. Obesity and risk for incident rosacea in US women. J Am Acad Dermatol 2017;77:3-5.
78) Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:1165-1169.
79) Ferahbas A, Utas S, Mistik S, et al. Rosacea fulminans in pregnancy: case report and review of the literature. Am J Clin Dermatol. 2006;7:141-144.
80) Fimmel S, Abdel-Naser MB, Kutzner H, et al. New aspects of the pathogenesis of rosacea. Drug Discov Today Dis Mech. 2008;5: e103-e111.
81) Justin W Marson, Hilary E Baldwin. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. International journal of dermatology. 2020;59 (6): e175-e182.
82) Nitin Chauhan, David AF Ellis. Rosacea: pathophysiology and management principles. Facial Plastic Surgery Clinics. 2013; 21 (1): 127-136.
83) Kligman AM. A personal critique on the state of knowledge of rosacea. Dermatology. 2004;208:191-197.

84) Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Validity of self-reported waist and hip circumferences in men and women. Epidemiology. 1990; 1:466-473.
85) Steinhoff M, Schauber J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol. 2013;69:S15-S26.
86) Elewski BE, Draelos Z, Dr eno B, et al. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:188-200.
87) Gerber PA, Buhren BA, Steinhoff M, et al. Rosacea: the cytokine and chemokine network. J Investig Dermatol Symp Proc. 2011;15:40-47.
88) Scheinfeld NS. Obesity and dermatology. Clin Dermatol. 2004; 22:303-309.
89) Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, et al. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. Arteriosclerosis, Thromb Vasc Biol. 2006;26:2541-2546.
90) Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. Br J Dermatol. 2012;167: 598-605.
91) Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case-control study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28:1165-1169.
92) 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.
93) Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. Exp Dermatol. 2017 Aug;26(8):659-667.
94) Wiley online library, Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.18420#bjd18420-bib-0012.
95) M. Schaller, L.M.C. Almeida, A. Bewley, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. British Journal of Dermatology, Volume 182, Issue 5, 1 May 2020, Pages 1269–1276.
96) Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al.: Updating the diagnosis, classification 39. and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol. 2017; 176(2): 431–8.
97) Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al.: Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(1): 148–55.
98) Wiley online library, Recommendations for rosacea diagnosis. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.18420#bjd18420-bib-0013.

99) M.Schaller, L.M.C. Almeida, A. Bewley, et al. Recommendations for rosacea diagnosis, classification and management: update from the global ROSacea COnsensus 2019 panel. British Journal of Dermatology. 2019;5;1276-1269.
100) Gallo RL, Granstein RD, Kang S,et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol 2018;78:148-155.
101) Van Zuuren EJ. Rosacea. N Engl J Med 2017;377: 1754-1764.
102) Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. F1000Prime Rep 2014; 6:50.
103) Oge' LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2015 Aug 1;92(3):187-96.
104) Mizoguchi S, Iwanishi H, Arita R, et al. Ocular surface inflammation impairs structure and function of meibomian gland. Exp Eye Res 2017;163:78-84.
105) Ozek D, Evren Kemer Ö, Artüz F. Assessment of tear functions in patients with acne rosacea without Meibomian gland dysfunction. Ocul Immunol Inflamm 2019; 27: 632-635.
106) KılıçMüftüoğlu İ,Aydın Akova Y. Clinical findings, follow-up and treatment results in patients with ocular rosacea. Turk J Ophthalmology 2016;46:1-6.
107) Kligman AM. A personal critique on the state of knowledge of rosacea. Dermatology. 2004;208(3):191-197.
108) Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. J Am Board Fam Pract. 2002;15(3):214-217.
109) Julie Van Onselen. Rosacea symptoms and support. British Journal of Nursing 21. 2012;1252-1255.
110) Study E. Pyoderma faciale: gram-negative recovery by means of needle aspiration. Cutis. 2002;69:261–4.
111) Gavrilova M, Alonso V, Martin-Gorgojo A, Rubio M, Ramon D, Monteagudo C, et al. Eruption in a patient with Crohn disease. JAMA Dermatol. 2013;149:97–102.
112) Razeghi S, Halvorson CR, Gaspari AA, Cross RK. Successful treatment of localized pyoderma faciale in a patient with Crohn disease. Gastroenterol Hepatol. 2013;9:541–3.
113) Smith LA, Meehan SA, Cohen DE. Rosacea fulminans with extra-facial lesions in an elderly man: successful treatment with sub antimicrobial-dose doxycycline. J Drugs Dermatol. 2014;13:763–5.
114) Sanz-Motilva V, Martorell Calatayud A, Rivera R, et, al. Rosacea fulminans: report of two cases. Rev Me´d Chile. 2012;140:637–9.
115) Kim TG, Noh SM, Do JE, et al. Rosacea fulminans with ocular involvement. Br J Dermatol. 2010;163:877–9.

116) Debroy Kidambi A, Tiffin NJ, Ramsay HM. Atypical rosacea in a male patient: case study. Dermatol Online J. 2016;22:1–19.
117) Patterson CRS, Wilkinson JD, Lewis FM. Rosacea fulminans confined to the nose. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1101–2.
118) Jansen T, Plewig G. Rosacea: classification and treatment. J R Soc Med. 1997;90:144–50.
119) Mori R, Matsushima S, Honda T, et al. Chronic superficial pyoderma of the face: an unusual male case of rosacea fulminans. J Dermatol. 2005;32:189–92.
120) Schmitz S, Zouboulis CC. Pyoderma faciale (rosacea fulminans) assoziiert mit Colitis ulcerosa. H?G Z Hautkrank. 1995;70:939–40.
121) Ormond P, Rogers S. Case 3. Pyoderma faciale (PF) (rosacea fulminans). Clin Exp Dermatol. 2003;28:107–8.
122) Woo Y, Lim J, Cho D, Park H. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. Int J Mol Sci. 2016;17:1562–84.
123) WalshRK,Endicott AA,Shinkai K. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans: a comprehensive review. Am J Clin Dermatol 2018;19:79-86.
124) Vasconcelos RC, Eid NT, Eid RT, et al. Morbihan syndrome: a case report and literature review. An Bras Dermatol 2016;91(suppl1):157-159.
125) Morales-Burgos A, Alvarez Del Manzano G, Sánchez JL, et al. Persistent eyelid swelling in a patient with rosacea. P R Health Sci J 2009;28:80-2.
126) Mahajan PM. Solid facial edema as a complication of acne vulgaris. Cutis 1998;61:215-6.
127) Romiti N. Morbus morbihan: Solid and persistent facial edema and erythema in Portuguese. An Bras Dermatol 2000;75:599-603.
128) Hu SW, Robinson M, Meehan SA, et al. Morbihan disease. Dermatol Online J 2012;18:27.
129) Wohlrab J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the mid third and upper aspect of the face (morbus morbihan): evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. J Am Acad Dermatol 2005; 52:595-602.
130) Demir O, Tar IS, Gunay B, et al. A Rare Dermatologic Disease in Pregnancy: Rosacea Fulminans- Case Report and Review of the Literature. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6:1438-41.
131) Singh PY, Baveja S, Vashisht D, et al. Morbihan disease: Look beyond facial lymphedema. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2020;86:418-21.
132) Laude TA, Salvemini JN. Perioral dermatitis in children. Semin Cutan Med Surg 1999; 18: 206–9.
133) Nguyen V, Eichenfield LF. Periorificial dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 781–5.

134) Jasna Lipozencic, Suzana Ljubojevic. Perioral dermatitis. Clinics in dermatology 29 (2), 157-161, 2011.
135) Lipozencic J, Hadzavdic SL. Perioral dermatitis. Clin Dermatol 2014;32(1):125–30.
136) Frieden IJ, Prose NS, Fletcher V, et al. Granulomatous perioral dermatitis in children. Arch Dermatol 1989;125(3):369-73.
137) Urbatsch AJ, Frieden I, Williams ML, et al. Extra-facial and generalized granulomatous periorificial dermatitis. Arch Dermatol 2002;138(10):1354–8.
138) Knautz MA, Lesher JL. Childhood granulomatous periorificial dermatitis. Pediatr Dermatol 1996;13(2):131–4.
139) Lipozencic J, Ljubojevic S. Perioral dermatitis. Clin Dermatol 2011;29(2):157–61.
140) Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis. Dermatol Clin 2015; 33: 447–55.
141) 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(4):584–7.
142) 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 2002; 50(6):907–12.
143) Helm KF, Menz J, Gibson LE, et al. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. J Am Acad Dermatol 1991;25:1038–43.
144) Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004;51(3):327–41 [quiz: 342–4].
145) Mayr-Kanha¨user S, Kra¨nke B, Kaddu S, et al. Resolution of granulomatous rosacea after eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin, metronidazole and pantoprazole. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(11):1379–83.
146) Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous rosacea. Arch Dermatol 1970;101:206–11.
147) Khokhar O, Khachemoune A. A case of granulomatous rosacea: sorting granulomatous rosacea from other granulomatous diseases that affect the face. Dermatol Online J 2004;10(1):6.
148) Steinhoff M, Schauber J, Leyden JJ. New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. J Am Acad Dermatol 2013;69(6 Suppl 1):S15–26.
149) Sa´nchez JL, Berlingeri-Ramos AC, Duen˜o DV. Granulomatous rosacea. Am J Dermatopathology 2008;30(1):6–9.
150) Neri I, Raone B, Dondi A et al. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. Pediatr Dermatol 2013; 30: 109–11.

151) Baroni A, Russo T, Faccenda F, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma in a child: a possible expression of childhood rosacea. Pediatr Dermatol 2013;30:394–5.
152) Roul S, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, et al. Idiopathic aseptic facial granuloma (pyodermite froide du visage): a pediatric entity? Arch Dermatol 2001;137:1253–5.
153) Chiriac A, Brzezinski P, Chiriac AE. Idiopathic facial aseptic granuloma in a two-year old boy: a case report. Adv Pediatr Res 2015;2:11.
154) Prey S, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J et al. IFAG and childhood rosacea: a possible link? Pediatr Dermatol 2013; 30: 429–32.
155) Kn€opfel N, G omez-Zubiaur A, Noguera-Morel L et al. Ultrasound findings in idiopathic facial aseptic granuloma: case series and literature review. Pediatr Dermatol 2018; 35: 397–400.
156) Fox T. Disseminated follicular lupus (simulating acne) Lancet. 1878;112:75–76.
157) Cymerman R, Rosenstein R, Shvartsbeyn M, et al. Lupus miliaris disseminatus faciei. Dermatol Online J. 2015;21:13030/qt6b83q5gp. [PMID: 26990343].
158) Toda-Brito H, Aranha JMP, Tavares ES. Lupus miliaris disseminatus faciei. An Bras Dermatol. 2017;92:851-853.
159) Misago N, Nakafusa J, Narisawa Y. Childhood granulomatous periorificial dermatitis: lupus miliaris disseminatus faciei in children?. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:470-473.
160) Dekio S, Jidoi J, Imaoka C. Lupus miliaris disseminatus faciei-report of a case in an elderly woman. Clin Exp Dermatol. 1991;16:295-296.
161) Rocas D, Kanitakis J. Lupus miliaris disseminatus faciei: report of a new case and brief literature review. Dermatol Online J. 2013;19:4. [PMID: 23552001].
162) Dev T, Thami T, Longchar M, et al. Lupus miliaris disseminatus faciei: a distinctive facial granulomatous eruption. BMJ Case Rep. 2017;2017:bcr2017221118.
163) Nemer KM, McGirt LY. Extrafacial lupus miliaris disseminatus. JAAD Case Rep. 2016;2:363-365.
164) Choi JY, Chae SW, Park JH. Lupus Miliaris Disseminatus Faciei with Extrafacial Involvement. Ann Dermatol. 2016;28:791-794.
165) Alonso V, Ramón D, Martín JM, et al. Lupus miliar diseminado de la cara [Lupus miliaris disseminatus faciei]. Actas Dermosifiliogr. 2005;96:182-185.
166) Laude TA, Salvemini JN. Perioral dermatitis in children. Semin Cutan Med Surg 1999; 18: 206–9.
167) Neri I, Raone B, Dondi A et al. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. Pediatr Dermatol 2013; 30: 109–11.

168) Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. Arch Dermatol. 1969; 100: 683-691.
169) Aloi F, Tomasini C, Soro E, Pippione M. The clinicopathologic spectrum of rhinophyma. J Am Acad Dermatol. 2000;42: 468-472.
170) Fujimoto N, Mitsuru M, Tanaka T. Successful treatment of morbihan disease with long-term minocycline and its association with mast cell infiltration. Acta Derm Venereol 2015; 95: 368-9.
171) Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, et al. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: Formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. Clin Exp Dermatol 2008; 33: 764-7
172) O'Leary P, Kierland R. Pyoderma Faciale. Arch Dermatol. 1940; 41:451–62.
173) Massa MC, Su WP. Pyoderma faciale: a clinical study of 29 patients. J Am Acad Dermatol. 1982; 6: 84–91.
174) Haugstvedt A, Bjerke JR. Rosacea fulminans with extrafacial lesions. Acta Dermatol Venereol. 1998; 78:70–1.
175) Liu T-J, Lai C-S, Chen W-C, et al. A case of rosacea fulminans responsive to combination treatment with dapsone, doxycycline, and topical tacrolimus. Dermatol Sin. 2009; 27: 117–21.
176) McHenry PM, Hudson M, Smart LM, et al. Pyoderma faciale in a patient with Crohn's disease. Clin Exp Dermatol. 1992;17:460–2.
177) Firooz A, Firoozabadi MR, Dowlati Y. Rosacea fulminans (pyoderma faciale): successful treatment of a 3-year-old girl with oral isotretinoin. Int J Dermatol. 2001;40:203–5.
178) Chiriac A, Brzezinski P, Chiriac AE. Idiopathic facial aseptic granuloma in a two-year old boy: a case report. Adv Pediatr Res 2015;2:11.
179) Lallas A, Argenziano G, Apalla Z, et al. Dermoscopic patterns of common facial inflammatory skin diseases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:609–14.
180) Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous rosacea. Arch Dermatol 1970;101:206–11.
181) Tempark T, Shwayder TA. Perioral dermatitis: a review of the condition with special attention to treatment options. Am J Clin Dermatol 2014;15(2):101–13.
182) Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. Arch Dermatol 2008; 144: 167–71.
183) LINDA K. OGE', HERBERT L. MUNCIE, AMANDA R. PHILLIPS-SAVOY. Rosacea: Diagnosis and Treatment. American Family Physician. 2015;92(3):187-196.
184) Goel NS, Burkhart CN, Morrell DS. Pediatric periorificial dermatitis: clinical course and treatment outcomes in 222 patients. Pediatr Dermatol 2015; 32: 333–6.

185) Hasbu n ZC, Ogueta CI, Dossi CT, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma: updated review of diagnostic and therapeutic difficulties. Actas Dermosifiliogr 2019; 110: 637–41.
186) Batra M, Bansal C, Tulsyan S. Granulomatous rosacea: unusual presentation as solitary plaque. Dermatol Online J 2011;17:9.
187) Mullanax MG, Kierland RR. Granulomatous rosacea. Arch Dermatol 1970;101:206–11.
188) Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. Autoimmune Rev 2014;13(4–5):383–7.
189) Tempark T, Shwayder TA. Perioral dermatitis: a review of the condition with special attention to treatment options. Am J Clin Dermatol 2014;15(2):101–13.
190) Rabina K. Walsh, Alyson A. Endicott, Kanade Shinkai. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: A Comprehensive Review. American Journal of Clinical Dermtology. 2018;19: 79–86.
191) Schaller M, Schöfer H, Homey B, et al.: Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. J Dtsch Dermatol Ges. 2016; 14 Suppl 6: 17–27.
192) Odom R, Dahl M, Dover J, et al.; National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Roasacea. Standard management options for rosacea, part 1: overview and broad spectrum of care. Cutis. 2009;84(1):43-47.
193) Del Rosso JQ. The role of skin care and maintaining proper barrier function in the management of rosacea. Cosmet Dermatol. 2007;20(8): 485-490.
194) Levin J, Miller R. A guide to the ingredients and potential benefits of over-the-counter cleansers and moisturizers for rosacea patients. J Clin Aesthet Dermatol. 2011;4(8):31-49.
195) Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & 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.
196) Powell FC. Clinical practice. Rosacea. N Engl J Med. 2005;352(8): 793-803.
197) 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; 96: 584- 587.
198) Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. F1000Prime Rep. 2014;6:50.
199) Kircik LH, DuBois J, Draelos ZD, et al. Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the first REVEAL trial. J Drugs Dermatol. 2018;17(1):97-105.

200) Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. Arch Dermatol. 2003;139(11):1444-1450.
201) Wolf JE Jr, Kerrouche N, Arsonnaud S. Efficacy and safety of once-daily metronidazole 1% gel compared with twice-daily azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. Cutis. 2006;77(4 S):3-11.
202) Gollnick H, Layton A. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(15):2699-2706.
203) Nielsen PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A double blind study. Br J Dermatol. 1983;108:327-332.
204) Del Rosso JQ, Baun EW. Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review. J Clin Aesthetic Derm. 2008;1:20-21.
205) Lebwohl M, Medansky RS, Russo CL, Plott RT. The comparative efficacy of sodium sulfacetamide 10%/sulfur 5% (Sulfacet-R) lotion and metronidazole 0.75% (MetroGel) in the treatment of rosacea. J Geriatr Dermatol. 1995;3:183-185.
206) Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol. 2013;12(6):650-656.
207) 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.
208) Jackson JM, Fowler J, Moore A, et al. Brimonidine phase III study group. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. J Drugs Dermatol. 2014;13(6):699-704.
209) 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.
210) Stein L, Kircik L, Fowler J, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol. 2014;13(3):316-323.
211) Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0·75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol. 2015;172(4):1103-1110.
212) Sharma A, Kroumpouzos G, Kassir M, et al. Rosacea management: A comprehensive review. J Cosmet Dermatol. 2022;21:1895–1904.

213) Del Rosso JQ. Topical a-agonist therapy for persistent facial erythema of rosacea and the addition of oxymetazoline to the treatment armamentarium: where are we now. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10:28-32.
214) Kircik LH, DuBois J, Draelos ZD, et al. Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the first REVEAL trial. J Drugs Dermatol. 2018;17(1):97-105.
215) Chaudhari ND, Talaniker HV, Gupta S, et al. Topical tacrolimus: a boon to dermatology. Int J Pharm Biomed Sci. 2012;3(4):188-192.
216) Bergman J, Rico MJ. Tacrolimus clinical studies for atopic dermatitis and other conditions. Semin Cutan Med Surg. 2001;20(4):250-259.
217) Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. J Am Acad Dermatol. 2001;44:995-998.
218) Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. F1000Prime Rep. 2014;6:50.
219) Bamford JT, Elliot BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. J Am Acad Dermatol. 2004;50:107-108.
220) Crawford KM, Russ B, Bostrom P. Pimecrolimus for treatment of acne rosacea. Skin Med. 2005;4:147-150.
221) Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. Br J Dermatol. 2005;152:396-393.
222) Meykadeh N, Meiss F, Marsch WC, et al. Steroid-aggravated rosacea: successful therapy with pimecrolimus [in German]. Hautarzt. 2007;58(4):338-342.
223) Scheinfeld N, Beck T. A review of diagnosis and treatment of rosacea. Post Grad Med. 2010;22(1):139-143.
224) Baldwin HE. Systemic therapy for rosacea. Skin Therapy Lett. 2007;12:1-5.
225) Del Rosso JQ, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. J Drugs Dermatol. 2008;7(6):573-576.
226) Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Two randomized phase III clinical trials 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.
227) Pfeffer I, Borelli C, Zierhut M, Schaller M. Treatment of ocular rosacea with 40 mg doxycycline in a slow release form. Dtsch Dermatol Ges. 2011;9(11):904-907.
228) Alexis AF, Webster G, Preston NJ, et al. Effectiveness and safety of once-daily doxycycline capsules as monotherapy in patients with rosacea: an analysis by Fitzpatrick skin type. J Drugs Dermatol. 2012;11(10):1219-1222.

229) Del Rosso JQ. Effectiveness and safety of doxycycline 40 mg (30- mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads) once daily as add-on therapy to existing topical regimens for the treatment of papulopustular rosacea: results from a community-based trial. Cutis. 2010;86(5S):16-25.
230) Thiboutot DM, Fleischer AB, Del Rosso JQ, et al. A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. J Drugs Dermatol. 2009;8(7):639-648.
231) Jackson JM, Kircik LH, Lorenz DJ. Efficacy of extended-release 45 mg oral minocycline and extended-release 45 mg oral minocycline plus 15% azelaic acid in the treatment of acne rosacea. J Drugs Dermatol. 2013;12(3):292-298.
232) Korting HC, Schollmann C. Current topical and systemic ap- proaches to treatment of rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:876-882.
233) Torresani C, Pavesi A, Manata GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. Int J Dermatol. 1997;36: 938-946.
234) Bakar O, Demircay Z, Gurbuz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. Int J Dermatol. 2004;43:151.
235) Navarro ML, Guillen PSP, Martínez AMV, et al. Papulopustular rosacea: response to treatment with oral azithromycin. Actas Dermosifiliogr. 2018;109(6):529-535.
236) Navarro ML, Guillen PSP, Martínez AMV, et al. Papulopustular rosacea: response to treatment with oral azithromycin. Actas Dermosifiliogr. 2018;109(6):529-535.
237) Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, et al. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. Arch Dermatol. 1998;134:88405.
238) Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea—Doxycycline-and placebo-controlled, randomized clinical study. J Dtsch Dermatol Ges. 2010;8(7):505-515.
239) Palmer RA, Sidhu S, Goodwin PG. Microdose isotretinoin. Br J Dermatol. 2000;143(1):205-206.
240) Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosacea. Br J Dermatol. 1980;102:443-445.
241) Bamford JT, Gessert CE, Haller IV, et al. Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. Int J Dermatol. 2012;51(4):459-462.
242) Wollina U. The response of erythematous rosacea to ondansetron. Br J Dermatol. 1999;140(3):561-562.
243) Angermeier MC. Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light. J Cutan Laser Ther. 1999;1:95-100.

244) Sadick NS, Weiss R. Intense pulsed-light photorejuvination. Semin Cutan Med Surg. 2002;21(4):280-287.
245) Taub AF. Treatment of rosacea with intense pulse light. J Drugs Dermatol. 2003;2:254-259.
246) Schroeter CA, Below SH, Naumann HAM. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. Dermatol Sur. 2005;31:1285.
247) Tan SR, Tope WDJ. Pulsed dye laser treatment of rosacea improves erythema, symptomatology, and quality of life. J Am Acad Dermatol. 2004;51(4):592-599.
248) Alam M, Dover JS, Arndt KA. Treatment of facial telangiectasia with variable-pulse high-fluence pulsed-dye laser: comparison of efficacy with fluences immediately above and below the purpura threshold. Dermatol Surg. 2003;29(7):681-685.
249) Bernstein EF, Kligman A. Rosacea treatment using the new- generation, high-energy, 595 nm, long pulse-duration pulsed-dye laser. Lasers Surg Med. 2008;40(4):233-239.
250) Neuhaus IM, Zane LT, Tope WD. Comparative efficacy of nonpurpuragenic pulsed dye laser and intense pulsed light for erythemato-telangiectatic rosacea. Dermatol Surg. 2009;35(6):920-928.
251) Salem SA, Abdel Fattah NS, Tantawy SM, et al. Neodymium-yttrium aluminum garnet laser versus pulsed dye laser in erythemato-telangiectatic rosacea: comparison of clinical efficacy and effect on cutaneous substance (P) expression. J Cosmet Dermatol. 2013;12(3):187-194.
252) Bassichis BA, Swamy R, Dayan SH. Use of the KTP laser in the treatment of rosacea and solar lentigines. Facial Plast Surg. 2004;20(1):77-83.
253) Clark C, Cameron H, Moseley H, et al. Treatment of superficial cutaneous vascular lesions: experience with the KTP 532 nm laser. Lasers Med Sci. 2004;19(1):1-5.
254) Becher GL, Cameron H, Moseley H. Treatment of superficial vascular lesions with the KTP 532-nm laser: experience with 647 patients. Lasers Med Sci. 2014;29(1):267-271.
255) Becher GL, Cameron H, Moseley H. Treatment of superficial vascular lesions with the KTP 532-nm laser: experience with 647 patients. Lasers Med Sci. 2014;29(1):267-271.
256) Alam M, Voravutinon N, Warycha M, et al. Comparative effectiveness of nonpurpuragenic 595-nm pulsed dye laser and microsecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser for treatment of diffuse facial erythema: a double-blind randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):438-443.
257) Wollina U. Three hundred patients treated with ultrapulsed 980 nm diode laser for skin disorders. Indian J Dermatol. 2016;61(5):540-544.

258) Tan SR, Tope WDJ. Pulsed dye laser treatment of rosacea improve erythema, symptomatology, and quality of life. J Am Acad Dermatol. 2004;51(4):592-599.
259) Moreira A, Leite I, Guedes R, et al. Surgical treatment of rhinophyma using carbon dioxide (CO2) laser and Pulsed Dye laser (PDL). J Cosmet Laser Ther. 2010;12(2):73-76.
260) Wollina U, Lotti T, Tchernev G. Otophyma, rhinophyma and telangiectatic rosacea - A rare combination in a female patient. Open Access Maced J Med Sci. 2017;5(4):531-532.
261) Wollina U. Rosacea and rhinophyma in the elderly. Clin Dermatol. 2011;29(1):61-68.
262) Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. F1000Prime Rep. 2014;6: 50.
263) Sharma A, Kroumpouzos G, Kassir M, et al. Rosacea management: A comprehensive review. J Cosmet Dermatol. 2022; 21: 1895– 1904.
264) Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, et al. Impact of intradermal abo botulinum toxin A on facial erythema of rosacea. Dermatol Surg. 2015;41(1): S9-S16.
265) Park KY, Hyun MY, Jeong SY, et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. Dermatology. 2015;230(4):299-301.
266) Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. Skin Appendage Disord. 2016; 2:26-34.
267) Rousta ST. Pediatric blepharokeratoconjunctivitis: is there a ‘right’ treatment? Curr Opin Ophthalmol. 2017; 28:449–453.
268) Dougherty JM, McCulley JP Bacterial lipases and chronic blepharitis. Invest Ophthlamol Vis Sci. 1968;27: 486–491.
269) Cetinkaya A, Akova YA. Pediatric ocular acne rosacea: long-term treatment with systemic antibiotics. Am J Ophthalmol. 2006; 142:816–821.
270) Nazir SA, Murphy S, Siatkowski RM, et al. Ocular rosacea in childhood. Am J Ophthalmol. 2004; 137: 138–144.
271) Doan S, Gabison E, Gatinel D, et al. Topical cyclosporine A in severe steroid dependent childhood phlyctenular keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol. 2006;141: 62–66.
272) Doan S, Gabison E, Chiambaretta F, et al. Efficacy of azithromycin 1.5% eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharokeratoconjunctivitis. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2013; 3: 38.
273) Cetinkaya A, Akova YA. Pediatric ocular acne rosacea: long-term treatment with systemic antibiotics. Am J Ophthalmol . 2006;142:816–821.
274) Ghanem VC, Mehra N, Wong S, et al. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. Cornea. 2003;22:230–233.

275) Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment. Dermatol Clin 2015;33:447–55.
276) Uptodate, management of rosacea. Uptodate.com/contents/management-of-rosacea/maintenance-therapy.
277) Frank C. Powell. Rosacea. Rook's textbook of Dermatology. Christopher E.M, Jonathan Barker, Tanya Bleiker, et al. John Wiley&Sons.Ltd. UK. 2016. Ninth edition. Volume 3. Part 8. 91:11.
278) Frank C. Powell. Rosacea. Rook's textbook of Dermatology. Christopher E.M, Jonathan Barker, Tanya Bleiker, et al. John Wiley&Sons.Ltd. UK. 2016. Ninth edition. Volume 3. Part 8. 91:12.
279) Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. Br J Dermatol 1986; 114: 231-4.
280) AHFS Drug Information. Metronidazole. 1999; 3083-3089.
281) Metronidazole cream 1% (Noritate™, Dermik). Physicians' Desk Reference. Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ, USA. (2000) pp.954-955.
282) Medscape, metronidazole. https://reference.medscape.com/drug/metrogel-noritate-metronidazole-topical-999700.
283) DermNet, Metronidazole. https://dermnetnz.org/topics/metronidazole.
284) AKAMATSU H, OGUCHI M, NISHIJIMA S et al.: The inhibition of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: a possible mechanism of action of metronidazole in rosacea and acne. Arch. Dermatol. Res. (1990) 282:449-454.
285) MCCLELLAN KJ, NOBLE S: Topical metronidazole: a review of its use in rosacea. Am. J. Clin. Dermatol. (2000) 1:191-199.
286) DermNet, Benzoyl peroxide. https://dermnetnz.org/topics/benzoyl-peroxide.
287) Burkhart, C N et al. "Synergistic activity of benzoyl peroxide and erythromycin." Skin pharmacology and applied skin physiology vol. 13,5 (2000): 292-6.
288) Eady EA, Farmery MR, Ross JI, et al. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. Br J Dermatol 1994;131:331–336.
289) Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: Effects on the surface and follicular cutaneous microflora. Br J Derma- tol 1995;132:204–208.
290) DermNet, Erythromycin. https://dermnetnz.org/topics/erythromycin.
291) Eady, E A et al. "Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic sensitive and resistant skin bacteria from acne patients." The British journal of dermatology vol. 131,3 (1994): 331-6.

292) Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT: The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: Effects on the surface and follicular cutaneous microflora. Br J Derma- tol 1995;132:204–208.
293) Medscape, Benzoyl peroxide. https://reference.medscape.com/drug/epsolay-desquam-x-benzoyl-peroxide-343480.
294) Medscape, Topical erythromycin. https://reference.medscape.com/drug/akne-mycin-ery-erythromycin-topical-343478.
295) Carls A, Jedamzik J, Witt L, et al G. Systemic exposure of topical erythromycin in comparison to oral administration and the effect on cytochrome P450 3A4 activity. Br J Clin Pharmacol. 2014 Dec;78(6):1433-40.
296) Medscape, erythromycin topical/benzoyl peroxide. https://reference.medscape.com/drug/benzamycin-aktipak-erythromycin-topical-benzoyl-peroxide-343479#11.
297) Leyden, James J. "Randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of rosacea with encapsulated benzoyl peroxide gel." Journal of drugs in dermatology: JDD vol. 13,6 (2014): 685-8.
298) DEL ROSSO JQ: Medical management of rosacea with topical agents: a thorough appraisal of available treatment options and recent advances. Cosm. Dermatol. (2003) 16:47-60.

Abstract

Introduction: Rosacea is a common chronic skin disease that mainly affects the face.

There are variant treatments for rosacea but antibiotics from the Macrolides family and benzoyl peroxide have not yet been evaluated for rosacea.

Objective: Efficiency of benzoyl peroxide-erythromycin gel in comparison with metronidazole gel in the treatment of acne rosacea.

Research methods: A prospective randomized, unblinded clinical trial involving 32 patients distributed as follows: Group 1: 17 patients treated with erythromycin 3% and benzoyl peroxide 5% gel and Group 2: 15 patients treated with metronidazole 0.75% cream.

Treatment is applied twice daily for 8 weeks.

Results: Excellent response (the 4 signs are relieved) was achieved in 4 patients (23.5%) of the first group and in 2 patients (13.3%) of the second group.

Good response (at least 3 signs are improved) is achieved in 9 patients (52.9%) of the first group and in 8 patients (53.3%) of the second group.

Median response (at least 2 signs are improved) was achieved in 3 patients (17.6%) of the first group achieved in 4 patients (26.6%) of the second group.

Poor response (one sign is improved or no improvement) is achieved in 1 patient (5.9%) of the first group and in 1 patient (6.6%) of the second group.

There were no significant statistical differences between the two treatment groups.

1 month after discontinuation the treatment, the disease relapse in 2 patients (11.8%) of the first group and in 1 patient (6.6%) of the second group.

Conclusions: topical gel of erythromycin and benzoyl peroxide is effective, safe and inexpensive treatment of rosacea with few side effects.

Key words: rosacea, 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide gel, 0.75% metronidazole gel.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Dermatology and Venereology

Efficiency of Benzoyl Peroxide-Erythromycin Gel in Comparison with Metronidazole Gel in the Treatment of Acne Rosacea

A scientific study prepared for a specialized postgraduate degree in Dermatology and Venereology

Prepared by:

Dr. Loma Amer Zaher Aldeen

Superviser

Prof. PHD. MD. Ayham Badran

Head of the Department

Prof. PHD. MD. Kinda Alshawwa

2023