الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية العلاج الموضعي بحمض الأزيليك 20% مقارنة بالميترونيدازول ١% في علاج الوردية الحطاطية البثرية .

Efficacy of a topical treatment with azelaic acid %20 versus metronidazole 1% for treatment papulopustular rosacea

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الجلدية والزهرية

أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعداد:

طالبة الدراسات العليا: رفاه ناظم مسلط

برئاسة :

أ.م.د. أيهم بدران

بإشراف:

م.د.نعمات الصغير

٢٠٢٠م/١٤٤٢ه

الإهداء

إلى من أنارا دربي بشعلة الحب والعطاء، إلى من يعجز العمر عن وفاء حقهما، إلى من تمنيا رؤية هذه اللحظة دوماً، إلى عزي وعزوتي في هذه الحياة ،وإلى صديقتي الأولى وملاكي .....

أبي وامي الغاليين

إلى كل الحب رفيق الدرب ونصفي الآخر، إلى القلب الذي أحاطني حباً ودفئاً في أصعب اللحظات وكان سندي للوصول إلى ما أنا عليه.....

زوجي عناد الغالي

إلى نجوم سمائي ....أصدقاء طفولتي ومن شاركوني أحلامي ووقفوا بجانبي في كل حياتي

أخواتي(سونيا،سلاف،نوار،شاهر)

إلى فرحة عمري....حياتي ..أميرتي ...مشاغبتي الصغيرة التي احتملتني كثيراً..

ابنتي الغالية إيلا

إلى من تعبوا معي وأعطوني خلاصة علمهم وخبرتهم ولهم علي فضل لاينسى...أساتذتي الكرام وأخص بالشكر أستاذتي ومشرفتي م.د.نعمات الصغير وأعضاء لجنة الحكم رئيس القسم أ.م.د أيهم بدران و م.د.سوزان قطيني وباقي المشرفين والمشرفات الأفاضل...

فهرس المحتويات	رقم الصفحة
أولا" :الدراسة النظرية	٤
التعريف	٥
الوبائيات	٦
الآلية الإمراضية	٧
التظاهرات السريرية	٩
التشريح المرضي	١٦
التشخيص التفريقي	١٨
الإختلاطات	١٩
الإنذار	١٩
الأمراض المرافقة	٢٠
العلاج	٢١
الطفوح المتعلقة بالوردية	٢٥
ثانيا" :الدراسة العملية	٣٦
الملخص	٣٧
أولا" :مقدمة البحث	٣٨
ثانيا": طرق ومواد الدراسة	٣٨
ثالثا": النتائج	٤٦
رابعا": التحليل والمناقشة	٦٢
خامسا": المقارنة مع الدراسات العالمية	٦٤
سادسا": الخلاصة	٦٥
سابعا": التوصيات	٦٥
المراجع	٦٦

أولا": الدراسة النظرية

الوردية

Rosacea

التعريف Definition:

الوردية مرض جلدي التهابي مزمن شائع لدى البالغين، مع ميل للظهور على المناطق البارزة من الوجه (١).

تتميز الوردية بأعراض جلدية مثل توهج، احمرار، حطاطات، بثرات وتوسع أوعية وغالبا ماتشمل الإصابة العينين، ويمكن أن يحدث لدى بعض الأشخاص سماكة في الجلد مع تضخم خاصة في الأنف (الفيمة) (٢)(٣).

بسبب التوضع الوجهي الواضح للوردية فهي تؤثر على جودة ونوعية حياة المريض، وهذا يجب أن يدفع الأطباء للتشخيص الباكر للمرض والبدء بالعلاج(٤).

السببيات والفيزيولوجيا المرضية للوردية غير مفهومة، لذلك العلاج لايزال غير مرضي، وحالياً العلاج المستخدم يهدف بشكل رئيسي للسيطرة على العلامات والأعراض السريرية (٥)(٦).

تتضمن العوامل البيئية المؤهبة : الحرارة، الطقس البارد، أشعة الشمس، البهارات، الكحول و الشدة النفسية(٧).

التصنيف Classification :

روبرت ويلان Robert Willan هو أول من استخدم مصطلح العد الوردي الذي يقابل اليوم الوردية الحطاطية البثرية (٨).

في عام ٢٠٠٢م تم تصنيف الوردية إلى أربع تحت أنماط سريرية هي :(٣)

١-الحمامى مع توسع الشعريات Erythematotelangiectatic.

٢- الحطاطية البثرية Papulopustular.

٣-الفيمة Phymatous.

٤-الوردية العينية Ocular Rosasea.

وفي عام ٢٠١٦-٢٠١٧ تم إدخال تصنيف معدل مع التركيز على كل الأعراض المحتملة في الوردية وتصنيفها الفرعي على أنها معايير تشخيصية أو رئيسية أو ثانوية بناءً على مدى أهمية العرض لوضع التشخيص (٧)(٩):

- **معايير تشخيصية:** ١-حمامى مركزية وجهية ثابتة مترافقة مع اشتداد دوري بالعوامل المؤهبة المحتملة.
  ٢-تغيرات فيمية.

- **معايير رئيسية :** ١-توهج أو حمامى عابرة.
  ٢-حطاطات حمامية وبثرات.
  ٣-توسع شعريات.
  ٤-أعراض عينية: التهاب أجفان، التهاب قرنية، التهاب الصلبة أو الملتحمة، توسع شعريات حواف الأجفان.
- **معايير ثانوية**: ١-إحساس حرق .
  ٢-إحساس لذع .
  ٣-وذمة.
  ٤-جفاف بشرة.

لتشخيص الوردية نحتاج إلى معيار تشخيصي واحد أو معياريين رئيسيين على الأقل(٧).

للمساعدة في تقييم تقدم المرض مع العلاج تم تقسيم الأنواع الفرعية إلى درجات من١ إلى٣ كالتالي (خفيف، متوسط، شديد)حسب شدة الأعراض والعلامات السريرية، وتأثير المرض على المريض من الناحية النفسية والإجتماعية والمهنية يدخل أيضاً في تقييم الشدة (١٠).

الوبائيات Epidemiology:

أظهرت مراجعة للدراسات السكانية للوردية انتشار يتراوح من ٢.٣ % في ألمانيا، إلى ١٠% في السويد، و٢٢% في إستونيا(١١). دراسات أخرى عن انتشار الأنماط الفرعية للوردية أظهرت أن النمط الأول للوردية هو الأكثر شيوعاً وأكثر انتشاراً بأربع مرات من النمط الفرعي الثاني (١٢).

تبدأ الوردية غالباً لدى البالغين في منتصف العمر ٣٠-٥٠ سنة، ذكرت حالات من النمط الحطاطي البثري والنمط العيني لدى الأطفال، ويكون عمر ظهور الوردية أبكر في النساء من الرجال (١١)، وتصيب الوردية النساء بنسبة أكبر من الرجال (١٣).

الوردية هي اضطراب يؤثر في الغالب على الأفراد ذوي البشرة الفاتحة الحساسة للشمس، وهذا ينعكس بالتواتر العالي لتشخيص الوردية في عيادات الأمراض الجلدية في شمال أوروبا مقارنة ببلدان جنوب أفريقيا ذوي البشرة الداكنة(١٤).

الآلية الإمراضية Pathophysiology:

الآلية الإمراضية للوردية غير معروفة بشكل دقيق، لكنها متعددة العوامل، تلعب فيها الخلفية الوراثية دورا رئيسيا حيث وجد حوالي ٢٥% من المرضى لديهم قصة عائلية ايجابية للوردية(١٥).

العوامل الأساسية بالإمراضية تشمل:

١) الأشعة فوق البنفسجية:

اقترح دورها في سببية الوردية، ويدعم ذلك التوزع الوجهي وحدوث الإصابة على فروة الرأس عند الرجال الصلع .

التعرض لل UVB يساهم في تحريض تكوين أوعية دموية جديدة عن طريق زيادة إفراز العوامل الوعائية مثل عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) من الخلايا الكيراتينية(١٦).

تحفز UVB أيضاً إطلاق أنماط الأوكسجين التفاعلية التي تزيد من إنتاج أنزيمات metalloproteinases في المطرق، والتي تقود بدورها لأذية المطرق الجلدي والوعائي(١٧).

ارتبطت درجة التعرض للشمس مع شدة الوردية الحمامية مع توسع الشعريات، ولكن ليس مع الوردية الحطاطية البثرية حسب دراسة كورية(١٨).

في الواقع، أفاد بعض مرضى الوردية الحطاطية البثرية عن تحسن في حالتهم بعد التعرض لأشعة الشمس(١٩).

٢) الإستجابة المناعية الفطرية:

نجد زيادة في نشاط المستقبلات Toll like receptor-2(TLR2)، وزيادة في نشاط أنزيم البروتياز، وزيادة إنتاج المكون الفعال من الcathelicidin (LL37) مما يؤدي لزيادة القدرة على إنتاج أوعية جديدة وزيادة الجذب الكيميائي للكريات البيض، وتحريض تركيب المطرق خارج الخلوي، هذه الآلية الإمراضية هي الأكثر احتمالاً لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية(٢٠).

٣) اضطراب التنظيم الوعائي العصبي:

هناك دور مهم للجهاز الوعائي في الآلية الإمراضية، حيث وجد زيادة تدفق الدم في الآفات الجلدية للوردية(٢١).

وجدت الدراسات النسيجية للآفات الجلدية زيادة التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF)، وcd31، و واسم البطانة اللمفاوية (podoplanin)D2-40، مما يعني زيادة تحفيز خلايا البطانة الوعائية واللمفاوية(٢٢).

عادة يصف مرضى الوردية شعور بالحرق واللذع ،وكذلك تكون لديهم عتبة الإحساس الحرارة والألم منخفضة(٢٣).

يؤدي تنبيه النهايات العصبية الجلدية التي تعبر عن المستقبل العابر للقنوات الشاردية (TRPV) بمنبهات معينة مثل التوابل ،الحرارة والكحول إلى اضطراب حس وتوهج وحمامى(٢٤).

٤) المسببات الإنتانية:

تضمنت مراجعة حديثة للعضويات المحتملة التي تدخل في إمراضية الوردية: سوس الدويدية ، Bacillus olleronius،المكورات العنقودية البشروية، المتدثرة الرئوية والملتوية البوابية (٢٥).

- سوس الدويدية Demodex mite هي من مفصليات الأرجل المتعايشة في جلد الوجه، مثل الدويدية الجريبية Demodex folliculorum والدويدية الصغيرة Demodex brevis وتوجد بشكل طبيعي في البشرة ضمن الوحدة الجريبية الزهمية ،ولكن تم الكشف عن وجودها بكميات كبيرة عند مرضى الوردية وذلك من خلال تقنية الخزع الجلدية(٢٦)(٢٧)،وأظهرت المراجعة المنهجية لدراسات عديدة ارتباط واضح بين شدة العدوى بالدويدية وظهور الوردية(٢٨).

اقترح تكاثر سوس الدويدية في الأجربة الشعرية الزهمية للوجه كعامل محتمل في الإمراضية ومسبب للإلتهاب الجلدي والعيني الذي يشاهد لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية والعينية (٢٩).

سوس الدويدية يلعب أيضاً دوراً في تعديل استجابة الجهاز المناعي الفطري للمضيف(٣٠).

من الدلائل التي تدعم دور الدويدية في الآلية الإمراضية للوردية هي الملاحظات التالية:

١- كان استخدام كريم ايفرمكتين ١% (الذي ثبت فعاليته بأنه يقلل من عدد سوس الدويدية) أكثر فعالية من الكريم الغفل في تقليل الأفات الإلتهابية في الوردية الحطاطية البثرية (٣١).
٢- يسبب استخدام مضادات الكالسينورين الموضعية و أدوية مثبطات عامل النمو البشروي(EGF) الجهازية جلادات شبيهة بالوردية ويزيد أعداد سوس الدويدية (٣٢).

وقد اقترح أيضاً دور الدويدية في التغيرات الإلتهابية في العين ،والتي تصيب الغدد الدهنية لحواف الأجفان، كما أنها تسبب تظاهرات غير اعتيادية مثل :ظهور أوعية دموية في القرنية السطحية ،ارتشاح القرنية، عتامة القرنية السطحية وندبات القرنية العقيدية، وذلك في مرضى الوردية العينية (٣٣).

كذلك قد تحمل الدويدية على جراثيم bacillus oleronius والتي تحوي مستضدات بروتينية تحرض استجابة التهابية لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية من خلال البروتياز الموضعي وإحداث خلل بالاستجابة المناعية الفطرية(٣٤)

المكورات العنقودية البشروية هي بكتيريا متعايشة على الجلد، تنتج في الجلد الطبيعي (AMPs) anti-microbial peptide التي تساعد على منع الأمراض التي تسببها اليكتيريا الضارة، عندما توضع على جلد مصاب بالوردية تولد المكورات العنقودية البشروية عوامل ضارة نوعية مسببة تفعيل TLR2 وإطلاق شلالات الإلتهاب المتواسطة بال Cathelicidin-KLK5(٣٥).

ذكر وجود دور للملتوية البوابية في الآلية الإمراضية للوردية (٣٦)،حيث ارتفعت إمكانية الترافق بين الإنتان بالملتوية البوابية وشدة الوردية (٣٧)، وكانت أكثر شيوعاً لدى مرضى النمط الحطاطي البثري (٣٨).

٥) اضطراب وظيفة الحاجز الجلدي:

تشير العديد من الميزات السريرية للوردية إلى خلل وظيفي في الحاجز الجلدي، حيث غالباً ما يشكو مرضى الوردية من جفاف الوجه، وتؤكد الدراسات انخفاض عتبة تهيج الجلد(٣٩).

يوجد لدى كل من مرضى النمط الأول والثاني للوردية زيادة في فقدان الماء عبر البشرة، وهي علامة على سوء وظيفة الحاجز الجلدي، ويقترح وجود اضطراب في الطبقة القرنية يسمح باختراق المهيجات الحسية (٤٠).

كما لوحظ اضطراب الحموض الدسمة على سطح الجلد لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية (٤١)،وكذلك انخفاض مستوى إماهة البشرة، وقد لوحظ تحسنها بعد العلاج بالمينوسايكلين وشفاء الآفات الإلتهابية (٤٢).

التظاهرات السريرية Clinical features :

يمكن أن تختلف التظاهرات السريرية بشكل كبير بين المرضى المصابين بالوردية، وبشكل عام جميع الأعراض والعلامات المحتملة هي توهج، حمامى مستمرة، توسع شعريات، حطاطات، بثرات، فيمة، وذمة، حس حرق أو لذع ونادراً جداً حكة (٧)(١٠).

تصيب الوردية بشكل أساسي جلد الجبهة، الخدين، الأنف والذقن بتوزع متناظر(٤٣).

من الناحية السريرية فإنه من المفيد تصنيف الوردية إلى الأنماط الفرعية الأربعة التالية(٣):

أولاً: الوردية الحمامية مع توسع الشعريات:

Erythematotelangiectatic Rosacea:

يتصف مرضى هذا النمط بالميل لحدوث نوبات توهج على أرضية حمامى وجهية مستمرة، وأحياناً تترافق مع توسع شعريات، يصيب بشكل أساسي أصحاب الجلد الفاتح من النمط١-٢، وأحياناً يصعب تمييزها عن توسع الشعريات الناتج عن الأذية السفعية المزمنة(٤٤).

تم ذكر أعراض أخرى مثل جفاف الجلد، إحساس حرق ولذع، وذمة مركز الوجه ووسوف(٣).

تصنف حسب الشدة إلى ثلاث درجات (٤٥):

- خفيفة (درجة١): توهج خفيف أحياناً، حمامى خفيفة، توسع شعريات قليل .
- متوسطة(درجة ٢):توهج متكرر مزعج، حمامى متوسطة الشدة، توسع شعريات متعدد.
- شديدة(درجة٣): توهج متكرر شديد، حمامى شديدة بارزة، توسع شعريات شديد وممكن وجود وذمة.



شكل رقم (١):وردية حمامية مع توسع شعريات درجة١:حمامى خفيفة على الخدين توسع شعريات قليل.(٤٦)



شكل رقم(٢):وردية حمامية مع توسع شعريات درجة(٣):جمامى شديدة مع توسع شعريات بارز.(٥٨)

ثانياً: الوردية الحطاطية البثرية :

Papulopustular Rosacea:

يتصف هذا النمط باندفاع يصيب مركز الوجه من حطاطات حمامية مقببة متعددة، أصغر من ٣ملم، قد تظهر بشكل منفرد أو بشكل مجموعات، القليل من هذه الآفات الإلتهابية لها مركز بثري(٤٦).

تستمر هذه الحطاطات والبثرات لمدة أسبوعين عادة، ثم يحل مكانها حمامى تالية للإلتهاب تستمر حوالي ١٠ أيام وتتراجع دون تندب(٤٦).

قد يشكو المريض من حس خفيف من الإنزعاج أو حكة، والآفات قد تكون ممضة بشكل بسيط إضافة إلى التوتر الإجتماعي الناتج عن شكل الآفات(٤٧).

تصنف حسب الشدة إلى ثلاث درجات:(٤٥)

- خفيفة(درجة١):عدد قليل من الحطاطات و/أو البثرات، حمامى خفيفة.
- متوسطة(درجة٢): حطاطات و/أو بثرات متعددة، حمامى متوسطة.
- شديدة(درجة٣): اندفاع حطاطي /أو بثري شديد، حمامى شديدة بارزة، قد يوجد لويحات حمامية مع وذمة أحياناً.



شكل رقم(٣):وردية حطاطية بثرية درجة ٢:آفات التهابية متعددة مع حمامى متوسطة.(٥٨)



شكل رقم(٤):وردية حطاطية بثرية درجة٣:آفات التهابية شديدة ضمن لويحة التهابية.(٤٦)

ثالثاً:الوردية الفيمية Phymatous Rosacea:

يحدث في هذا النمط فرط تصنع الغدد الزهمية مترافق مع تليف(٤٨).

فيمة الأنف هي الشكل السريري الأشيع، وتحدث بشكل رئيسي لدى الرجال، قد تحدث في أماكن أخرى من الوجه مثل فيمة الأذن، الذقن والجبهة لكنها نادرة الحدوث (٤٨).

العلامة السريرية الأبكر لفيمة الأنف هي اتساع فوهات المسام على الأجزاء القاصية من الأنف، وقد اقترح أن الشعريات الدموية المتوسعة في هذا الموقع نفسه قد تؤهب لفرط التصنع(٤٦).

قد يعاني مرضى الفيمة من سمات أخرى للوردية، عادة وردية حطاطية بثرية خفيفة لمتوسطة، ومع ذلك قد تنشأ الفيمة دون أي تغيرات جلدية سابقة، لذلك لا يجوز اعتبارها المرحلة الأخيرة من الوردية (٤٩).

تم الإبلاغ عن بعض حالات سرطانة قاعدية الخلايا BCC مكتشفة في العينات المستأصلة من فيمة الأنف (٥٠).

تصنف فيمة الأنف حسب شدتها إلى ثلاث درجات:(٤٥)

خفيفة (درجة١):انتفاخ، توسع فوهات الأجربة بشكل بسيط، فرط تصنع النسيج الضام أو الغدد الزهمية ليس واضحاً، لا تغيير في حواف الأنف.

متوسطة(درجة٢): تورم متوسط، توسع متوسط الشدة لفوهات الأجربة، فرط تصنع خفيف في النسيج الضام و/أو الغدد الزهمية، تغيير بانتظام حواف الأنف لكن دون تشكل عقيدات.

شديدة (درجة٣): تورم ملحوظ، توسع شديد لفوهات الأجربة، انعدام انتظام حواف الأنف بسبب فرط تصنع الغدد الزهمية و/أو النسيج الضام، مع تشكل عقيدات.

شكل رقم(٥):اتساع فوهات المسام مع توسع الشعريات على الأجزاء القاصية من الأنف.(٤٦)



شكل رقم(٦):فيمة أنف: فرط تصنع الغدد الزهمية، واتساع فوهات الأجربة مع تشكل عقيدات مترافقة مع وردية حطاطية بثرية.(٤٦)



رابعاً: الوردية العينية Ocular Rosacea :

الوردية العينية مرض مزعج ومتكرر تحدث لدى ٢٥%من جميع مرضى الوردية، ولدى حوالي ٥٠% من الوردية الحطاطية البثرية (٥١).

على عكس باقي أنماط الوردية، الوردية العينية تحدث بالتساوي بين الجنسين (٥٢).

المرضى الذين يطورون وردية عينية غالباً يشكون من إحساس جفاف مع حكة خفيفة أو إحساس جسم غريب في العين في المرحلة الباكرة من المرض (٥٢).

قد تحدث الوردية العينية بشكل معزول أو بالترافق مع الإصابة الجلدية ،ويعتبر تشخيصها صعباً دون إصابة جلدية مرافقة (٥٣).

تصنف حسب شدتها إلى ثلاث درجات :(٤٥)

خفيفة(درجة١): حكة خفيفة، جفاف أو حس رمل داخل العين، توسف ناعم على حافة الجفن، توسع شعريات على حافة الجفن، احتقان خفيف بالملتحمة.

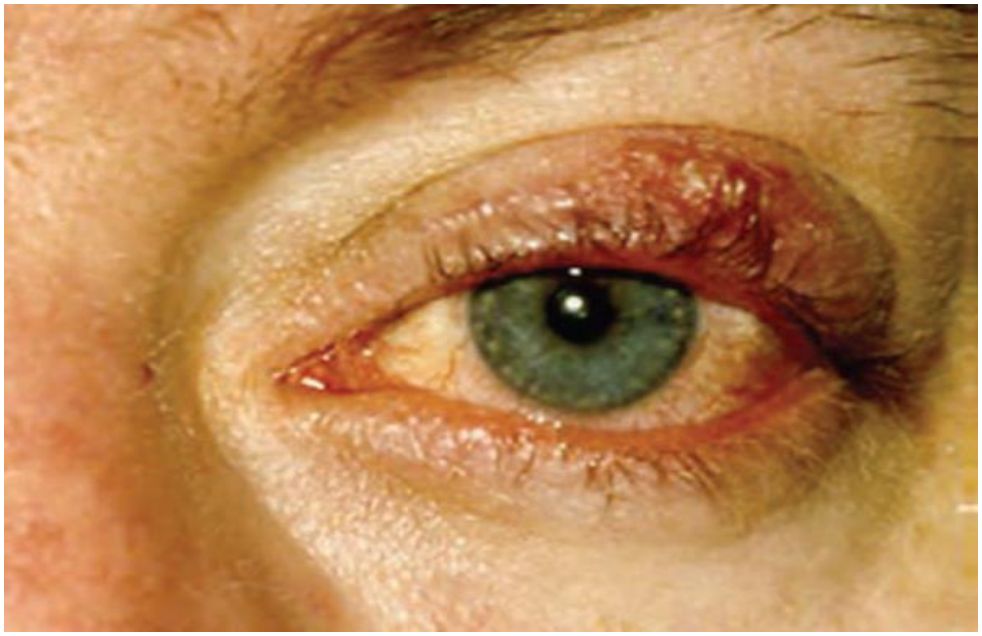
متوسطة(درجة٢): إحساس حرق أو لذع، تجلب، حمامى أو/و وذمة في حافة الجفن، التهاب ملتحمة مثبت، بردة.

شديدة(درجة٣): ألم ،حساسية ضيائية، تشوش رؤية، خسارة الرموش، التهاب ملتحمة شديد، اضطرابات القرنية مع احتمال فقد الرؤية، التهاب مافوق الصلبة، التهاب الصلبة، التهاب القزحية .

شكل رقم(٧):وردية عينية درجة متوسطة مع إصابة الأجفان السفلية.(٥٨)



.



شكل رقم (٨):وردية عينية شديدة مع تشكل بردة على الجفن العلوي(٥٨)

التشريح المرضي Pathology:

تتميز الوردية نسيجياً بالعديد من الميزات اعتماداً على الأعراض الموجودة أو النمط الفرعي.

في النمط الأول (الوردية الحمامية مع توسع الشعريات) نجد ارتشاح التهابي حول الأوعية مكون بشكل رئيسي من خلايا Th1,Th17 بالإضافة إلى البالعات والخلايا البدينة يمكن ملاحظتها (٥٤)(٥)، وتوسع الشعريات الدموية في الجزء العلوي من الأدمة.

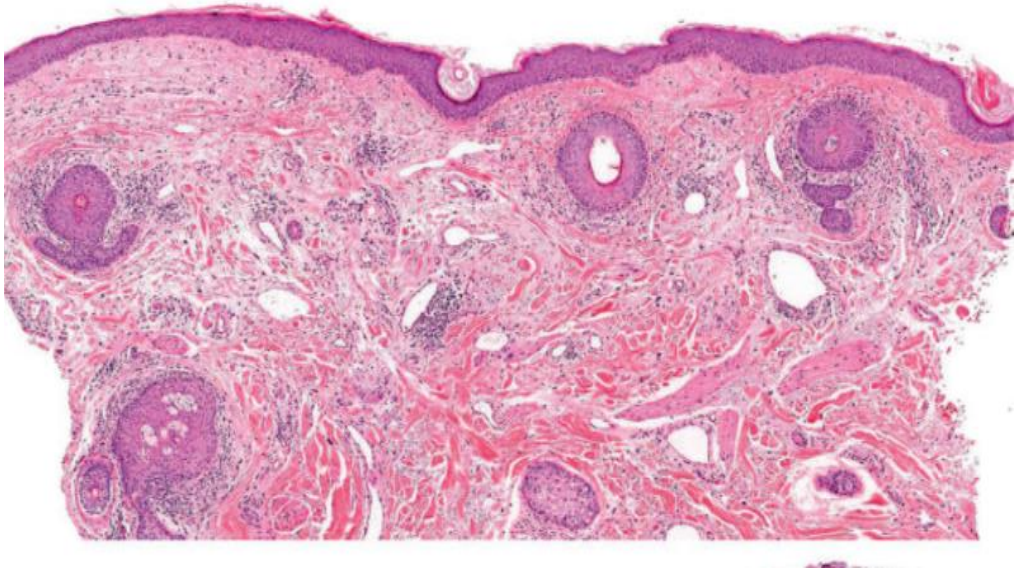
الإرتشاح الإلتهابي أكثر وضوحاً في الوردية الحطاطية البثرية، حيث نشاهد ارتشاح حول الأوعية الدموية والأجربة الشعرية بالخلايا اللمفاوية مع العديد من العدلات والخلايا البلازمية، وبشكل أقل شيوعاً الحمضات. تزايد في أعداد الخلايا البدينة والتي تساهم في تحريض الإلتهاب وجذب العدلات (٥٥).

ممكن أن تشاهد تمزق جريبات الأشعار وتبدلات حبيبومية ، أحيانا بقايا سوس الدويدية شوهدت داخل هذه الحبيبومات أو الخراجات(٥٦).

قد يشاهد درجة من الإلتهاب الحبيبومي في خزعات المرضى من كل أنماط الوردية الجلدية (٥٧).

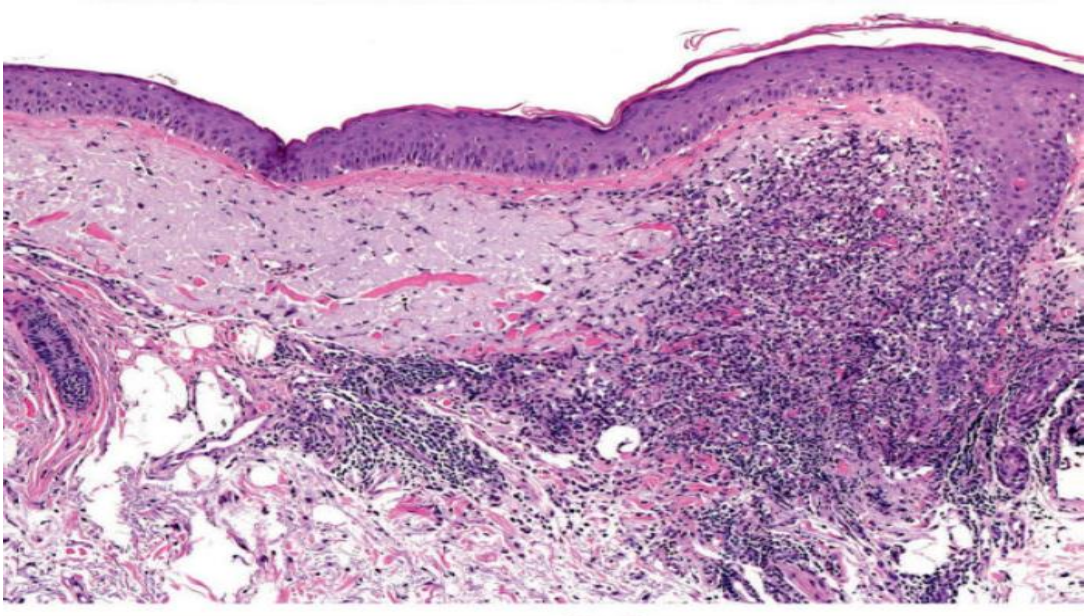
يشاهد في نمط الفيمة الإرتشاح بالخلايا اللمفاوية، البالعات، الخلايا البدينة وخلايا بلازمية أكثر بالإضافة لتليف وزيادة بمصورات الليف، يمكن أن يتواجد تضخم غدي وانسداد جرابي (٥).

شكل رقم (٩):التشريح المرضي لوردية نمط حمامي مع توسع شعريات ،نلاحظ العديد من الأوعية المتوسعة في الأدمة مع الإرتشاح اللمفاوي حول الأوعية وحول الأجربة.(٥٨)



شكل رقم (١٠):التشريح المرضي لوردية حطاطية بثرية، نلاحظ الإرتشاح اللمفاوي الكثيف مع سيطرة حول أجربة الأشعار، كما يلاحظ مران سفعي واضح(٥٨).

.



التشخيص التفريقي :

Differential diagnosis:

- التشخيص التفريقي للوردية الحمامية مع توسع الشعريات : (٥٨)

١-الأذية السفعية المزمنة : توسع الشعريات فيها أكبر ويفضل التوزع على الأجزاء الوحشية من الوجه عكس الوردية .

٢-التهاب الجلد المثي :اللون البرتقالي المميز للآفات والوسوف الدهنية الكبيرة الملتصقة والتوزع يساعد بالتشخيص.

٣-التهاب الجلد التماسي للوجه :تساعد أخذ قصة مفصلة واختبار الرقعة بالتشخيص.

٤-الذأب الوذمي: إصابة الرقبة والمناطق المعرضة الأخرى توجه نحو التشخيص الصحيح مع إجراء الفحوص المصلية المناسبة .

٥- التوهج(بدئي أو ثانوي): يكون على شكل حمامى متقطعة مع ارتفاع الحرارة، كما أن توهج الوردية يكون محصور بالوجه وبالتالي عندما يشمل التوهج مناطق أخرى غير الوجه أو عند وجود أعراض مرافقة مثل تسرع القلب أو التعرق يجب البحث عن الأسباب الأخرى الشائعة للتوهج مثل :الهبات الساخنة بعد سن الإياس، اضطرابات القلق، كما أنه قد يكون ظاهرة مرافقة لبعض الأورام مثل متلازمة الكارسينوئيد، ورم القواتم أو داء البدينات(٤٦).

- التشخيص التفريقي للوردية الحطاطية البثرية : (٥٨)

١-العد الشائع:عادة يبدأ بأعمار أصغر، بشرة دهنية، زؤانات مفتوحة ومغلقة، كيسات، ندبات هذه مميزات تساعد بالتشخيص.

٢-النخالية الجريبية Pityriasis folliculorum :

سببها احتشار أجربة أشعار الوجه بالدويدية، يمكن أن تشاهد لدى بعض مرضى الوردية الحطاطية البثرية أوممكن أن تحدث بشكل معزول على شكل حمامى خفيفة بدون آفات التهابية واضحة.

٣-التهاب الجلد الشبيه بالوردية: مصطلح يستخدم للحالات التي تحاكي الوردية، بعض الأدوية خاصة مستقبلات عامل النمو EGF، ومثبطات التيروزين كيناز مثل Cetuximab,erlotinib ممكن أن تسبب طفح وجهي عدي الشكل مع حمامى بشكل مشابه للوردية(٥٩)، ولكن قصة الظهور المفاجيء والطبيعة الإلتهابية الحادة للآفات موجهة للتشخيص.

٤-التهاب الجلد حول الفم :يتميز بالتوزع حول الفم .

٥-الإرتشاح اللمفاوي لجسنر :يمكن أن يشاهد بحطاطات حمامية وجهية ثابتة، وتميل الآفات أن تكون أكبر من حطاطات الوردية ولاتوجد بثرات ومقاوم لعلاجات الوردية المعتادة وممكن أن يؤدي لتندب والخزعة تساعد في حسم التشخيص.

٦-السعفة الوجهية: يمكن ان تحاكي الوردية مع وجود الحطاطات والبثرات، لكن التوزع عادة يكون غير متناظر، وهناك دليل على وجود وسوف محيطية ويشكو المريض من حكة في الوجه مع زيادة مساحة الإلتهاب.

- التشخيص التفريقي للفيمة : (٥٨)

١-الذأب الشرثي (الساركوئيد الجلدي للأنف): يكون على شكل لويحة مرتشحة بلون بنفسجي ومايميزها أن فتحات الأجربة لا تكون بارزة على عكس الوردية الفيمية التي هي صفة مميزة لها.

٢-الحبيبوم الوجهي واللمفوما الجلدية وأورام مثل السرطانة قاعدية الخلايا، وشائكة الخلايا واللمفوما حيث تكون الخزعة الجلدية حاسمة بالتشخيص .

- التشخيص التفريقي للوردية العينية : (٥٨)

المظهر السريري للوردية العينية غير نوعي، ويجب الأخذ بعين الإعتبار الأسباب الأخرى لإلتهاب الأجفان والتغيرات الإلتهابية العينية خاصة في حال غياب الآفات الجلدية المصاحبة للوردية.

الإختلاطات Complications:

بشكل عام مرضى الوردية لايعانون من أي إختلاطات جسدية على الرغم من أن دراسة حديثة اقترحت أن مرضى الوردية قد يكونون أكثر عرضة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (٦٠).

للوردية تأثير اجتماعي كبير خاصة على المرضى الذين يعانون من التوهج، ومرضى الفيمة.

على عكس العد الشائع فإن التندب ليس من مميزات الوردية.

الوذمة اللمفاوية: إختلاط نادر للوردية قد يصيب أي جزء من الوجه أو الأذن، تؤدي أحياناً إلى خشونة بالملامح الوجهية معطية مظهر سحنة الأسد.(٦١)

يدعى الشكل الخاص من الوذمة اللمفية التي تصيب النصف العلوي من الوجه كاختلاط للوردية المزمنة بداء موربيهان Morbihan disease أو الوذمة الحمامية الوجهية المزمنة، حيث يتظاهر جلد الجبهة ومنطقة المقطب والأجفان بحمامى وذمية، ويحدث توسع شعريات مرافق للحمامى في منطقة الخدين والأنف، ويظهر الفحص النسيجي وذمة ورشاحة لمفاوية ناسجة حول الأوعية والملحقات(٦٢).

سير المرض والإنذار:

Disease course and prognosis : (٥٨)

الوردية مرض مزمن، يتميز بنوبات من الهجوع والنكس .

الأنماط المختلفة للوردية تتبع سيراً مختلفاً :

١-الوردية الحمامية مع توسع الشعريات: في حال عدم العلاج ستتطور حمامى دائمة في الوجه مع الوقت، مع توسع شعريات واضح على الخدود وزيادة حساسية الجلد (حس حرق ولذع) مع عدم تحمل تغيرات درجة الحرارة، والتوهج الوجهي يصبح بالتدريج مزعج أكثر ويتمكن بعض المرضى من تحديد محرضات التوهج لديهم .

٢-الوردية الحطاطية البثرية :

تتميز بنوبات من ظهور آفات التهابية (حطاطات في الغالب وبعض البثرات) عادة تكون على شكل مجموعات في مركز الوجه، الحمامى المحيطة بالآفات والتي تستمر بعد زوال الآفات الإلتهابية تساهم في زيادة الحمامى الوجهية.

الوردية الحطاطية البثرية أقل مشاهدة لدى كبار السن مما يقترح أنها تحدد نفسها في هذه الأعمار.

٣-الفيمة:

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

٤-الوردية العينية:

جفاف العين مظهر ثابت، أما الآفات الإلتهابية فهي تحدث بشكل متقطع.

بدون علاج فإن جفاف العين يؤهب لإنتان ثانوي خاصة بالعنقوديات، الإختلاطات الأشد مثل تليف الملتحمة، التهاب القرنية الثاقب وتوعي القرنية ذكرت عند مرضى الوردية العينية لكنها نادرة.

الأمراض المرافقة Co-morbidities:

دراسات حديثة تشير إلى أن زيادة خطر الإصابة بالوردية قد يترافق مع أمراض الجهاز الهضمي الإلتهابية مثل داءكرون، التهاب الكولون القرحي(٦٣) ومتلازمة فرط النمو الجرثومي بالأمعاء الدقيقة(٦٤)، ربما بسبب تشارك هذه الأمراض على موقع HLA-DRA(٦٥).

المرافقات الأخرى من الأمراض الإستقلابية تتضمن السكري (٦٦)، وارتفاع ضغط الدم واضطراب شحوم الدم وأمراض الشرايين الإكليلية(٦٠-٦٧)، وذلك ربما بسبب انخفاض الليبوبروتين مرتفع الكثافة HDL(٦٨)، و زيادة مستويات الكاثيليسيدين(٦٩)، أو إجهاد الشبكة البلازمية الداخلية(٧٠).

المرضى الذين يعانون من الوردية لديهم أيضاً ترافق مع اضطرابات عصبية عديدة مثل مرض الزهايمر(٧١)، و داء باركنسون(٧٢)، و الشقيقة(٧٣)، والإكتئاب (٧٤)، واضطرابات القلق (٧٥) والورم الدبقي(٧٦).

العلاج Treatment:

تختلف طريقة المعالجة تبعاً للنمط المسيطر لدى المريض.

تم تحديد التوصيات العامة للعناية بالبشرة لجميع مرضى الوردية كالتالي وهي تمثل عنصراً مهماً من النظام العلاجي الشامل(77-78):

١-غسيل الوجه بالماء الدافيء مع غسولات خالية من الصابون ذات ph معتدل.

٢-تطبيق الغسولات بلطف برؤوس الأصابع.

٣-استخدام واقي شمسي واسع الطيف (يشمل UVA-UVB) وعامل حمايته أكبر أو يساوي ٣٠.

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

٥-استخدام المزوقات وواقيات الشمس التي تحوي السيلكون.

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

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

٨- تجنب الأدوية القابضة، التونر والمقشرات القوية .

٩-تجنب مستحضرات التجميل الحاوية على المواد التالية : الكحول، المانيتول، الكافور، الهاماميليس، العطور، النعنع وزيت الكينا.

١٠-تجنب مواد التجميل المقاومة للماء وكريمات الأساس الثقيلة والتي يصعب إزالتها دون استخدام مواد تنظيف مخرشة للبشرة.

١١-تجنب إجراءات تجميلية مثل التقشير بالغليكوليك أسيد أو سنفرة الجلد.

☒ العناية اليومية بالعين للمصابين بالوردية العينية:

١-تنظيف حافة الجفن يومياً بعدة نقاط من شامبو الأطفال الممددة بماء فاتر يتم تطبيقها بحامل قطني، مع التدليك اللطيف لإزالة المفرزات والجلبات .

٢-استخدام الدمع الصناعي.

☒ تثقيف المريض :

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

٢- التأكيد على فكرة طبيعة المرض المزمنة، وإمكانية حدوث سورات حتى وإن تم علاجه بالشكل الصحيح.

٣- التأكيد على ضرورة تجنب المحرضات .

٤- التأكيد على ضرورة الإلتزام بأنظمة العلاج الموضعي.

٥- التأكيد على أهمية تجنب التعرض للشمس.

يوصى بالعلاجات الموضعية لمدة ستة أسابيع على الأقل لتحقيق استجابة فعالة.(٧٩)

الستيروئيدات الموضعية يجب تجنبها(٨٠).

أولاً: علاج الوردية الحمامية مع توسع الشعريات:

بالإضافة لإتباع التوصيات العامة للوردية .

الخط الأول يتضمن العلاجات الموضعية التالية:

استخدام منبهات مستقبلات إلفا الموضعية التي وافقت عليها ال FDA لعلاج حمامى الوجه المستمرة في الوردية وتستخدم مرة يومياً مثل بريمونيدين جل Brimonidine 1% يقلل الحمامى لمدة تصل ١٢ ساعة من خلال تضيق مباشر للأوعية الدموية الجلدية، و أوكسي ميتازولين كريم١%Oxymetazoline(٨١).

لعلاج التوهج والحمامى يمكن استخدام حاصرات بيتا مثل كارفيديلول carvedilol(٨٢)، أو بروبرانولول propranolol، ويتم استخدامها بجرعات منخفضة لتجنب الآثار الجانبية مثل انخفاض الضغط، التعب، النعاس والتشنج القصبي(٨٣).

كلونيدين Clonidine هو مشابه الفا ٢ فموي يستخدم لعلاج التوهج، لكن مضاهئات الفا ٢ الموضعية مفضلة لأنها تحمل مخاطر أقل للآثار الجانبية الجهازية(٨٤).

الميترونيدازول : يعمل كمضاد التهاب عن طريق تغيير جذب العدلات، وتعطيل الجذور الأوكسجينية الحرة، أظهر الميترونيدازول ٠.٧٥% تناقص بالحمامى والحطاطات والبثرات في تجارب عديدة على مرضى يعانون وردية متوسطة لشديدة الدرجة، عادة يكون جيد التحمل مع آثار جانبية موضعية قليلة مثل تهيج الجلد(٨٥).

الأزيليك أسيد له تأثيرات مضادة للإلتهاب، مضادة للتقرن ومضادة للجراثيم. يستخدم على شكل جل ١٥% ولوشن ٢٠% مرة أو مرتين يومياً.التأثيرات الجانبية تتضمن تهيج الجلد، لكنه جيد التحمل ويمكن استخدامه لفترات طويلة(٨٦).

الخط الثاني : المعالجة بالليزر:

تتضمن الليزر الوعائي أو الضوء المكثف النبضي IPL، يمكن أن يساعدا في إنقاص الحمامى وتوسع الشعريات ولكن لا تقلل من تكرار نوبات التوهج، تم استخدام أنواع الليزر المختلفة التي تستهدف الأوعية مثل Pulsed dye laser 595nm، و Nd:YAG ويجب أن تكون بيد خبيرة وتختلف عدد الجلسات ومدة المعالجة حسب كل مريض(٨٧) (٨٨).

الخط الثالث : حقن الذيفان الوشيقي :

ذكرت فائدته في تحسين الحمامى والتوهج، يعمل الذيفان كمعدل عصبي في مستوى الوصل العضلي العصبي، إزالة التعصيب الكيميائي عبر حقن الذيفان يتداخل مع سبيل الإشارات الطبيعية للأستيل كولين، وبالتالي يمكن أن يحسن الأعراض لدى مرضى الوردية الشديدة، يحقن الذيفان ضمن الأدمة، ويبدو أنه فعال وآمن للحالات المستعصية ويمكن استخدامه في حال فشل العلاجات الأخرى، لكنه يمكن أن يسبب الصداع كتأثير جانبي(٨٩).

التفكير في قطع الودي الإنتقائي فقط في الحالات المستعصية بسبب خطورة التأثيرات الجانبية(٥٨).

ثانياً: علاج الوردية الحطاطية البثرية :

يمكن أن تحتاج للمشاركة بين المعالجة الموضعية مع الصادات الفموية

الخط الأول: يتضمن المعالجات الموضعية :

الميترونيدازول٠.٧٥% (جل،كريم،لوشن يطبق مرتين يومياً) أو الميترونيدازول ١% كريم يطبق مرة يومياً، الأزيليك أسيد جل ١٥% يطبق مرتين يومياً، الإيفرمكتين١% كريم مرة يومياً ،وافقت عليها ال FDA لعلاج الآفات الإلتهابية للوردية(٧٩).

ايفرمكتين ١% Ivermectin كريم مفيد للوردية الخفيفة للمتوسطة الشدة، له تأثير مضاد للإلتهاب وله تأثير على سوس الدويدية ،يتم تطبيقه مرة يوميا لمدة تصل حتى أربعة أشهر، ويمكن التكرار في حال الحاجة(٨٥).

الدابسون الموضعي هو مضاد جرثومي من زمرة السلفون، ولديه تأثيرات مضادة للإلتهاب، تمت الموافقة عليه مؤخراً لعلاج العد الشائع في أستراليا، ولكن في الولايات المتحدة تمت الموافقة عليه لعلاج الوردية، الدابسون جيل ٧.٥% يتم تطبيقه مرة يومياً لمدة تصل إلى ١٢ أسبوع، ويجب أن يتم تجنبه عند الأشخاص الذين لديهم عوز خميرة غلوكوز -٦- فوسفات ديهيدروجيناز(٩٠).

صوديوم سلفاسيتاميد ١٠% مع أو بدون الكبريت ٥% كريم أو لوشن تطبق مرة أو مرتين يومياً، تستخدم منذ فترة طويلة لعلاج الوردية الحطاطية البثرية (٩١).

الريتنوئيد الموضعي (تريتينوئين كريم ٠,٠٢٥% أو كريم ٠.٠٥%أو جل ٠.٠١%): ذكر في العديد من الدراسات أنه فعال في تخفيف الحمامى والحطاطات والبثرات(٩٢).

تستخدم علاجات موضعية أخرى دون تصريح (off-label) للوردية مثل الماكروليدات ومشابهات الماكروليد(الإريثرومايسين محلول ٢% مرتين يومياً)(٩٣)، بيرميثرين ٥% جل يوميا أو أسبوعيا، له فعالية مشابهة للميترونيدازول في علاج الحطاطات والحمامى ولكن يحتاج الى دراسات اضافية (٩٤)، مثبطات الكالسينورين الموضعية Pimecrolimus(1%cream),tacrolimus(0.03%,0.1%ointment) مرتين يومياً(٩٥).

يستخدم أيضاً الأزيليك أسيد ٢٠% كريم مرتين يومياً،ولكن لم يتم الموافقة عليه من قبل ال FDA(٩٦).

و بنزويل البيروكساید ٥% مع الكلندمايسين ١% مرة يومياً، ممكن أن تسبب تهيج الجلد (٤٦).

الخط الثاني :الصادات الجهازية المستخدمة في علاج الوردية الحطاطية البثرية تتضمن :

الدوكسيسكلين بجرعة ٤٠ملغ يومياً لمدة ٤-٨ أسابيع(موافق عليها من قبل ال FDA)، وهي تعادل بالفعالية جرعة ١٠٠ملغ لكن مع تأثيرات جانبية أقل (٩٧)، الحساسية الضيائية هي التأثير الجانبي الرئيسي لذلك تجنب الشمس أو استخدام واقي شمسي أمر ضروري خاصة خلال الصيف.

من المحتمل أن يكون المينوسايكلين ٥٠-١٠٠ ملغ يومياً أكثر فعالية ولكن زيادة خطر التصبغ والأذية الكبدية والمتلازمة الشبيهة بالذئبة تحد من استخدامه على المدى الطويل (٩٨).

التتراسكلين ٢٥٠-٥٠٠ملغ مرتين يومياً لمدة ٤-٨ أسابيع(٤٦).

الإريثرومايسين ٢٥٠-٥٠٠ملغ مرة أو مرتين باليوم، وهومفضل لدى النساء الحوامل الذين لديهم وردية حطاطية بثرية(٩٩).

أظهرت دراسة مفتوحة فعالية الأزيترومايسين بجرعة ٢٥٠ ملغ يومياً لمدة ٣ أيام بالأسبوع، حيث أثبت فعاليته بعد أربع أسابيع من العلاج، وقد أبدى فعالية لكل من الإصابة العينية والجلدية(١٠٠)(١٠١).

الخط الثالث : في الحالات المعندة يتم استخدام الميترونيدازول الجهازي ٢٠٠ ملغ مرة أو مرتين يومياً لمدة ٤-٨ أسابيع أو الإيزوتريتينوئين الفموي بجرعة ٠.٣ ملغ/كغ/يوم عادة يستخدم للمرضى المعندين على العلاجات الجهازية الأخرى ويعتقد أن تأثيره عبر تعديل الإستجابة المناعية للجلد بالإضافة لتعديل الإفراز الدهني على سطح الجلد، هذه الجرعة المنخفضة لديها تأثيرات جانبية أقل ومع ذلك يجب أن تكون تحت إشراف طبيب الجلدية مع مراقبة سريرية ومخبرية روتينية للسلامة(١٠٢).

الهدف من المعالجة الفموية هو تحسين الوردية لمرحلة يمكن السيطرة عليها بالمعالجة الموضعية(٩٩).

ثالثاً:علاج الفيمة :

فيمة الأنف هي الشكل السريري الأكثر استجابة للعلاج من أشكال الوردية الفيمية.

جرعة منخفضة من الإيزوترتينوئين (١٠-٢٠ ملغ يومياً) تؤخذ لمدة من٢-٦ أشهر تقلل من درجة فيمة الأنف، لكن التأثير قد لايكون لفترات طويلة، وقد يزيد تضخم الأنف عند توقف العلاج، مطلوب مراقبة المريض(١٠٣).

النسج المتضخمة لدى مرضى الوردية الفيمية يمكن إعادة تشكيلها وتحديدها باستخدام الليزر الكاشط ablative مثل ليزر CO2، أو باستخدام أجهزة الجراحة الكهربائية ELECTROSURGERY (١٠٤).

الليزر أقل نزفاً بالمقارنة مع الجراحة التقليدية .

التقييم الطويل للمرضى المعالجين ب ليزر CO2 يشير إلى تحسن مستمر على المدى الطويل (١٠٥).

رابعاً: علاج الوردية العينية: (٥٣)

الخط الأول : إجراءات العناية اليومية بالعين وقطرات الدمع الإصطناعي.

الخط الثاني: ميترونيدازول جل موضعي على حواف الأجفان، مرهم sodium sulfacetamide، مرهم سيكلوسبورين (0.5% ophthalmic emulsion).

مرهم فوسيديك أسيد أو إريثرومايسين يطبق مرتين يومياً عند الشك بوجود إنتان ثانوي الذي عادة يكون بالمكورات العنقودية.

الخط الثالث :التتراسكلينات الفموية.

يجب التحويل إلى أخصائي عينية في حال الشكاية من رهاب الضوء أو ألم عيني وعند عدم تحقيق الشفاء(١٠٦).

الطفوح المتعلقة بالوردية

Rosacea-related Dermatosis

أولاً: الوردية المحرضة بالستيروئيدات:

استخدام ستيروئيد موضعي قوي على الوجه غالباً يؤدي إلى طفح حطاطي بثري مع حمامى بشكل مشابه للوردية (١٠٧).

المرضى من جميع الأعمار وكلا الجنسين معرضون لهذه الحالة، لكنها أكثر شيوعاً لدى النساء من الرجال (١٠٨).

تحدث بتواتر أكبر في المناطق من العالم حيث الستيروئيدات المفلورة رخيصة الثمن ومتاحة(١٠٨).

اذا استمر تطبيق الستيروئيد تتطور حمامى ثابتة وتوسع شعريات مما يزيد الشبه مع الوردية مجهولة السبب(١٠٩).

الآلية الإمراضية : الالية الدقيقة التي يمكن أن تؤدي من خلالها الستيروئيدات الموضعية إلى طفح شبيه بالوردية غير مفهومة بشكل جيد، ولكن هناك تعديلات في البيئة الميكروبية للجلد، وتأثيرها على المناعة الفطرية في الجلد من المرجح له دور(١١٠).

المظاهر السريرية: يعاني المرضى من حساسية ملحوظة بالجلد لأدنى المخرشات، مع حس حرق وحكة واحمرار شديد هذه تعتبر أكثر الشكاوي الرئيسية.

الآفات البدئية عبارة عن حطاطات صغيرة زهرية أو حمراء اللون، بثرات، و/أو حطاطات حويصلية، التي غالباً تظهر توهج حمامي محيطي حول الآفات(١١١).

كلما توقف العلاج سوف يشتد الطفح مما يؤدي إلى حالة من الاعتماد.

في بعض الأحيان حتى تطبيق هيدروكورتيزون ١% موضعي قد يثير طفح شبيه بالوردية عند الأطفال(١١٢)، طفح مشابه وصف عند استخدام مرهم تاكروليموس موضعي ٠,١% (١١٣).

استخدام الستيروئيدات الإنشاقية عبر الأنف قد يسبب أيضاً وردية ستيروئيدية(١١٤).

العلاج: الخطوة الأولى والأهم هي سحب المسبب أي الستيروئيد الموضعي.

يجب نصح المرضى بتوقع حدوث توهج في هذه المرحلة، ومن أجل تقليل شدة هذا التوهج غالباً يكون من الضروري استخدام ستيروئيد أقل قوة.

استخدام الصادات الحيوية الموضعية والجهازية كما هو مستخدم في الوردية مجهولة السبب قد يساعد في تخفيف التوهج في مرحلة مبكرة من مراحل سحب الستيروئيد.

يفيد تطبيق التاكروليموس الموضعي (١١٥)، أو البيمكروليموس (١١٦) على الرغم من أن كلاهما قد يثيران طفح شبيه بالوردية أو يفاقمانه كتأثير جانبي لهما.

قد تستغرق الوردية المحرضة بالستيروئيد عدة أسابيع أو أشهر للهدأة وتحقيق الشفاء، ولكن بشرط تجنب الستيروئيدات الموضعية.



شكل رقم (١١): الجلاد الوجهي الشبيه بالوردية المحرض بالستيروئيدات(٥٨).

ثانياً: الوردية المكببة و الوردية الخاطفة :

Rosacea conglobate and rosacea fulminans

الوردية المكببة هي حالة نادرة لطفح شبيه بالوردية ذو بدء تدريجي، ويصيب عادة النساء الشابات، تتميز بحمامى وجهية ملحوظة مع خراجات عقيدية و لويحات نزفية يمكن أن تؤدي إلى ندبات كبيرة، وما يميزها عن العد المكبب عدم إصابة الجذع وعدم وجود الزؤانات (١١٧).

الوردية الخاطفة: اندفاع التهابي حاد يمثل نمط شديد من الوردية المكببة، وسابقاً كانت تسمى تقيح جلد الوجه Pyoderma faciale(٥٨).

تصيب كلا الجنسين، وعادة تظهر لدى نساء شابات ذوات بشرة دهنية، وغالباً أثناء الحمل أو مباشرة بعد الحمل (١١٨).

ممكن أن تظهر مباشرة دون قصة وردية أو أن تتطور لدى مرضى يعانون سايقاً من الوردية، ومن الممكن أن تشترك مع وردية عينية حادة مع التهاب ملتحمة والتهاب قرنية شديد(١١٩).

ممكن أن تظهر بشكل مفاجيء لويحات نزفية التهابية محاطة بالبثرات.

تم الإبلاغ عن حدوث المرض بعد تناول جرعة عالية من فيتامين B6 و B12 (١٢٠)، وبالترافق مع داء كرون والتهاب الكولون القرحي (١٢١).

العلاج الموصى به يتضمن : شوط قصير من الستيروئيدات الجهازية(١ملغ /كغ باليوم) يتبع بالإيزوتريتينوئين الجهازي (٠.٥-١ ملغ /كغ باليوم) لمدة ٤-٦ أشهر.(١٢٢)

كبديل للإيزوتريتينوئين، الماكروليدات أو التتراسكلينات فعالة من خلال خواصها المضادة للإلتهاب(١٢٣)، وخلال الحمل تستجيب الوردية الصاعقة جيداً للأزيترومايسين (١٢٤).

ذكرت حالة من الوردية الخاطفة حققت الشفاء التام باستخدام الدابسون الجهازي خلال ٥ أسابيع (١٢٥).

شكل رقم(١٢):وردية خاطفة حيث يظهر الإلتهاب الشديد والبثرات لدى إمرأة شابة.(٥٨)



ثالثاً: التهاب الجلد حول الفوهات :

Periorificial facial dermatitis:

هو مصطلح يغطي مصطلحين هما التهاب الجلد حول الفم والتهاب الجلد حول العين، يتصفان بالحمامى والتهاب الجلد الحطاطي البثري التي ترتبط بقوة بالإستخدام المطول للستيروئيدات الموضعية القوية .

وصف لأول مرة في آواخر ١٩٥٠ و١٩٦٠، وأصبح تشخيصاً شائعاً في عام ١٩٧٠.(١٢٦)

ولكن مع تزايد الوعي حول خطورة استخدام الستيروئيدات الموضعية على الوجه أصبح أقل شيوعاً.

يظهر بشكل مشابه للوردية المحرضة بالستيروئيدات لكن مع توزع سريري مختلف.

الآلية الإمراضية :

كما هو الحال في الوردية المحرضة بالستيروئيد يرجح أن هناك علاقة مهمة لإضطراب البيئة الميكروبية لسطح الجلد (١٢٧).

استخدام الستيروئيد الموضعي معروف كعامل إمراضي هام.

ظهر ارتباط مع الأكزيما التأتبية، ومع استخدام المنتجات المهيجة للجلد حيث تم افتراض وجود ضعف في الحاجز الجلدي كعامل إمراضي إضافي(١٢٨).

بالتشريح المرضي نجد :التهاب جلدي تسفنجي خفيف مع التهاب حول الجريبات وبثرات، الحبيبومات وسوس الدويدية غير موجودة عادة(١٢٩).

التظاهرات السريرية :

لطخات حمامية مع حطاطات وبثرات صغيرة على أسفل الوجه والذقن، عادة تترك حواف صغيرة غير متأثرة حول الفم (١٣٠).

كلما زادت قوة الستيروئيد زادت احتمالية الإصابة، على الرغم من أنه تم تسجيل حالات مع استخدام الهيدروكورتيزون(١٣١).

الأشكال الإنشاقية من الستيروئيدات، والبخاخات المستخدمة في معالجة الربو متورطة أيضاً في إحداث التهاب الجلد حول الفم(١٣٢).

التهاب الجلد حول العين يشبه أيضاً التهاب الجلد حول الفم، ويؤثر على الأجفان والجلد حول الحجاج، عادة ينتج عن استخدام المستحضرات العينية الحاوية على الستيروئيدات(١٣٣).

التشخيص التفريقي : (٥٨)

١-الوردية :عادة لا يوجد توسع شعريات ولا توهج في التهاب الجلد حول الفم.

٢-الوردية الحبيبومية : الحطاطات فيها تكون أكبر وأكثر إلتهاباً، والخلفية الحمامية تكون أقل، مع وجود حبيبومات نسيجياً.

٣-التهاب الجلد حول الفم الحبيبومي عند الأطفال :

هنا لايوجد بثرات ،ولا تعف الإصابة عن الجلد حول الشفة ويصيب الذكور بشكل رئيسي.

٤-التهاب الجلد المثي :يصيب الثلم الأنفي الشفوي، الأذنين، الحواجب والفروة .

٥-التهاب الجلد التماسي الأرجي: لا يعف عن حافة الشفة كما في التهاب الجلد حول الفم .

٦-البدء المبكر للعد الشائع: الحطاطات أكبر مع زؤانات وكيسات.

تطور المرض والإنذار:

معظم المرضى يحدث لديهم شفاء بعد شوط قصير من الصادات واسعة الطيف (١٣٤)، والنكس يحدث لدى أقلية صغيرة(١٣٥).

لكن إذا لم يعالج واستمر استخدام الستيروئيد الموضعي فإن التهاب الجلد حول الفم ممكن أن يستمر لسنوات(١٣٦).

العلاج :

العامل الأهم هو إيقاف تطبيق الستيروئيد الموضعي.

كما في بقية الإضطرابات المحدثة بالستيروئيدات، فإننا سنحتاج لاستخدام ستيروئيد موضعي أقل قوة لتخفيف التوهج عند ايقاف المستحضر الستيروئيدي الأقوى.

المستحضرات التجميلية يجب أن يتم تجنبها.

شوط من التتراسكلين الفموي، الإريثرومايسين الموضعي أو الميترونيدازول الموضعي لمدة ٤ أسابيع تستخدم بشكل شائع وعادة العلاج فعال (١٢٧).

شكل رقم(١٣): التهاب الجلد حول الفم، نلاحظ الحطاطات على أرضية حمامية .(٥٨)



شكل رقم (١٤):التهاب حول العين، حمامى وحطاطات متجمعة حول الحجاج.(٥٨)



رابعاً: التهاب الجلد حول الفم الحبيبومي عند الأطفال:

Granulomatous perioral dermatitis in children

هذا الإضطراب النادر لدى الأطفال غير معروف الآلية الإمراضية، تم وصفه بشكل رئيسي عند الأطفال ماقبل البلوغ من أصل إفريقي(١٣٧).

يتميز الطفح بحطاطات غير عرضية، وحيدة الشكل،١-٣ مم، تصيب مناطق حول الفم، وحول العين وحول الأنف، وقد تصيب مناطق أخرى من الرأس والرقبة، حمامية أو ناقصة التصبغ أو حتى صفراء محمرة، و تتميز بغياب البثرات (١٣٨).

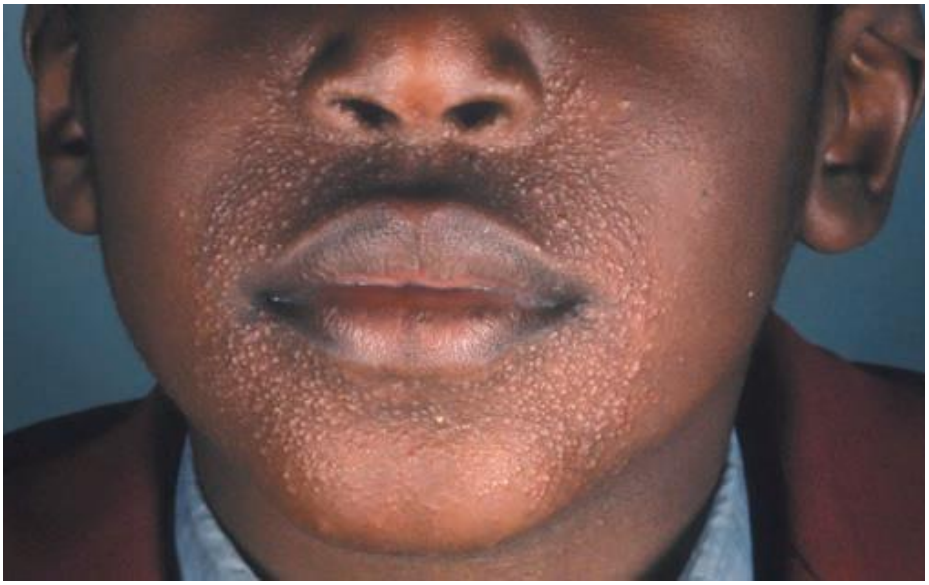
الخزعة تظهر حبيبومات حول الأجربة مؤلفة من خلايا بشرانية، بالعات، خلايا لمفاوية وخلايا عرطلة، في بعض المقاطع نجد ارتشاح لمفاوي أكثر مع حبيبومات غير متجبنة، وقد تظهر البشرة سفاج معتدل، نتائج زرع الفطور والمتفطرات دوماً سلبية(١٣٩).

يشفى المرض عفوياً دون علاج خلال عدة أشهر إلى حوالي ٣ سنوات لكن من الممكن أن يترك دخينات أو ندبات نقطية صغيرة.

يتضمن العلاج :ستيروئيدات موضعية، تتراسكلين فموي، ميترونيدازول ،اريترومايسين موضعي

ذكرت استجابة جيدة بعد العلاج بالمينوسكلين والتاكروليموس الموضعي (١٤٠).

شكل رقم (١٥): التهاب الجلد ماحول الفم الحبيبومي عند الأطفال(٥٨).



خامساً: الوردية الحبيبومية Granulomatous rosacea :

المرادفات :

العد المتكدس

الذأب الدخني الوجهي المنتشر

كانت سابقا غير مصنفة مع مرض معين .

ثم اتفق على انها شكل متغير سريري من الوردية من قبل اللجنة الوطنية للوردية (٣).

ممكن ان توجد نسيجيا في كل انماط الوردية .

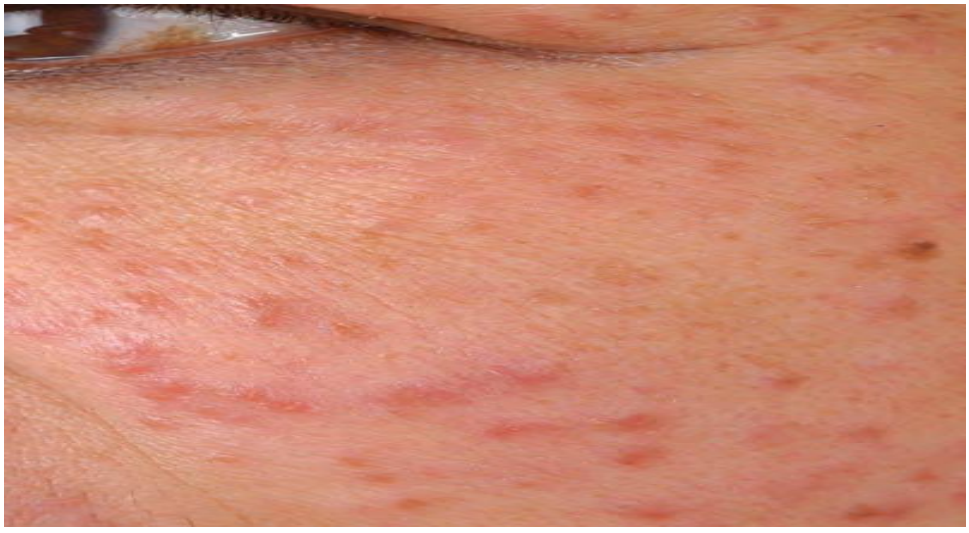
سريريا :حطاطات او عقيدات حمراء الى بنية غير ممضة على جلد يبدو طبيعي حول الفم والعينين والوجنة .

افات الوجه وحيدة الشكل ممكن ان تترك تندب بعد زوالها.

نسيجيا: تغيرات حبيبومية (تعود الى تمزق جريبي احيانا) واحيانا نخر تجبني بؤري (١٤١).

في الحالات القليلة المقاومة على العلاج يجب ان نفكر بالسل الجلدي او الذأب الدخني الوجهي الشائع او الساركوئيد.

شكل رقم (١٦): وردية حبيبومية :نلاحظ حطاطات وحيدة الشكل حمراء مقببة على الخدين.(٥٨)



سادساً: حبيبومات الوجه اللاخمجية مجهولة السبب :

Idiopathic facial aseptic granuloma

وصف لأول مرة عام ١٩٩٩(١٤٢).

يظهر عادة لدى الأطفال بين ٨ أشهر و١٣ سنة من العمر،على شكل عقيدة التهابية وحيدة على الخد أو الجفن تشبه ظاهرياً لدغة الحشرة. (١٤٣)

العقيدة غير عرضية ،عادة حمراء إلى بنفسجية اللون وطرية بالجس، قد يصل قطرها إلى ٢-٣ سم قبل التراجع العفوي بعد عدة أشهر (١٤٤).

شكل رقم (١٦): حبيبوم وجهي لا خمجي مجهول السبب لدى طفل، عقيدة وحيدة واضحة الحدود.



الميترونيدازول الموضعي

هو مركب صنعي فعال ضد الأوالي والجراثيم اللاهوائية(١٤٥).

آلية التأثير :

الميترونيدازول يعمل كمضاد للإلتهاب عن طريق تغيير جذب العدلات، وتعطيل الجذور الأوكسجينية الحرة(٨٥).

الإستطبابات:

الآفات الإلتهابية في الوردية .

الأشكال الصيدلانية والجرعة:

يتوفر بتركيزين ٠.٧٥ % و١% على شكل كريم وجيل ، ومحلول بتركيز ٠.٧٥%.

التركيز ١% يطبق مرة يومياً ،والتركيز ٠.٧٥% يطبق مرتين يومياً.

التصنيف الحملي : B.

التأثيرات الجانبية :

الشائعة :جفاف جلد ،توسف جلد ،حكة وحس حرق ولذع.

الأقل شيوعاً: تفاقم العد أو الوردية.

النادرة : التهاب جلد تماسي أو أرجي .

طفح،صداع ،غثيان،اعتلال أعصاب محيطي (١٤٥).

الأزيليك أسيد

وهو حمض ثنائي الكربوكسيل .

الإستطبابات:

يستخدم حمض الآزيليك بشكل أساسي في معالجة العد الشائع والوردية(١٤٦).

كما قد يساعد في معالجة فرط التصبغ (عبر تثبيط مباشر أو غير مباشر للتيروزيناز) لكن FDA لم توافق على هذا الاستطباب(١٤٧) .

آلية التأثير:

الأزيليك أسيد فعال في علاج العد حيث يثبط نمو البربيونية العدية والمكورات العنقودية البشروية، ويثبط إنتاج الجذور الحرة من العدلات(١٤٨).

وهذا يفسر أيضاً سبب فعاليته في علاج الوردية(١٤٩)(١٥٠).

كما قد يلعب دور كمضاد فطري، يثبط نمو الفطور الجلدية(١٥١)(١٥٢)، وكمضاد جرثومي موضعي ضد المكورات العنقودية المذهبة المقاومة للصادات (١٥٣).

الأزيليك أسيد لد دور مضاد للأورام حيث يثبط وظيفة المتقدرات واصطناع ال DNA (١٥٤).

له آلية تأثير مضادة للزؤان عبر تنظيم عملية التقرن (إنقاص سماكة الطبقة القرنية، إنقاص عدد وحجم حبيبات الكيراتوهيالين، وإنقاص كمية الفيلاغرين).

الأشكال الصيدلانية والجرعة :

يتوفر حمض الآزيليك بنسبة ١٥% بشكل هلام أو ٢٠% بشكل كريم ويطبق مرتين يومياً.

التأثيرات الجانبية :

حس حرق ولذع.

حكة، جفاف جلد، توسف .

حمامى وتهيج الجلد.

التهاب جلد تماسي.

وذمة.

رد فعل تحسسي يتضمن : وذمة ،تورم الوجه والعينين،شري.

التصنيف الحملي: B

نصف عمره: ١٢ ساعة.

الإمتصاص الجهازي: ٤%.

الإطراح :عن طريق البول.

الدراسة العملية

الملخص:

خلفية الدراسة:

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

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

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

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

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

تم تصميم هذه الدراسة لتقييم فعالية وأمان كريم أزيليك أسيد ٢٠% في علاج وردية الوجه الحطاطية البثرية،ومقارنة هذه الفعالية بهلام الميترونيدازول١%المستخدم في علاج الوردية والمعروف بفعاليته.

طريقة ومواد الدراسة :

عدد المشاركين بالدراسة ٣٠ مريض، لديهم وردية خفيفة أو متوسطة الشدة من النمط الحطاطية البثرية مشخصين سريرياً، تم تقسيمهم إلى مجموعتين عشوائيا .

المجموعة الأولى ١٥ مريض، تم علاجهم بكريم أزيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً لمدة ٣أشهر مع واقي شمس فيزيائي عامل حمايته ٣٠ أو أكثر .

المجموعة الثانية ١٥ مريض، تم علاجهم ب جل ميترونيدازول ١% مرة يوميا لمدة ٣ أشهر مع واقي شمس فيزيائي عامل حمايته ٣٠ أو أكثر. و ذلك ضمن دراسة سريرية تجريبية عشوائية غير معماة مضبوطة بشاهد .

النتائج:

٣٠مريض أتموا الدراسة،١٥ مريض ضمن مجموعة كريم الأزيليك أسيد ٢٠%، و١٥ مريض ضمن مجموعة جل ميترونيدازول ١%، و لم يكن هناك فارق إحصائي من ناحية العمر والجنس وشدة المرض.

كانت الإستجابة العلاجية فيما يتعلق بمشعر الحطاطات والبثرات أفضل باستخدام كريم أزيليك أسيد، في حين كانت الإستجابة العلاجية فيما يتعلق بالحمامى متماثلة بين المجموعتين، وكلا الدوائين كانا غير فعالين في علاج توسع الشعريات، وبالتالي فإن كريم أزيليك أسيد ٢٠% علاج فعال وآمن ومكافىء للميترونيدازول جل ١% في معالجة

الوردية الحطاطية البثرية خفيفة لمتوسطة الشدة، ويمكن استخدامه كخيار فعال بديل عن الميترونيدازول في حال عدم توافره.

أولا: مقدمة البحث :

الوردية مرض جلدي شائع مزمن وناكس يصيب الوجه بشكل رئيسي.

له تأثيرات سلبية على النواحي الجمالية والنفسية والإجتماعية لدى المرضى .

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

قمنا بدراسة فعالية وأمان كريم أزيليك أسيد ٢٠% في علاج الوردية الحطاطية البثرية خفيفة لمتوسطة الدرجة ومقارنتها بدواء معروف في علاج الوردية هو جل الميترونيدازول ١%.

مبررات الدراسة :

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

هدف الدراسة :

دراسة فعالية وأمان العلاج بحمض الأزيليك ٢٠% الموضعي مقارنة مع العلاج بالميترونيدازول ١% الموضعي في علاج الوردية الحطاطية البثرية .

ثانياً: طرق ومواد الدراسة:

مكان الدراسة :

قسم الأمراض الجلدية والزهرية-كلية الطب البشري-جامعة دمشق.

مدة الدراسة :

سنة كاملة بين عامي ٢٠١٨ و٢٠١٩ .

نوع الدراسة :

دراسة سريرية مستقبلية عشوائية مقارنة مضبوطة بشاهد مفتوحة.

معايير الدراسة:

معايير الدخول:

- مرضى الوردية الحطاطية البثرية من الدرجة الخفيفة إلى المتوسطة المشخصين سريريا.
- العمر بين ١٨-٨٠ سنة .
- عدم تطبيق معالجات موضعية منذ أكثر من أسبوعين.
- مضي أكثر من ٤ أسابيع على العلاج بالصادات وأكثر من ٦ أسابيع على المعالجة الضوئية أو الليزر وأكثر من ٦ أشهر على الأقل على المعالجة بالإيزوتريتنوين.
- الموقعين على الموافقة المستنيرة .

معايير الاستبعاد:

- الوردية الشديدة (وجود لويحات التهابية و وذمة وجهية).
- العمر أصغر من ١٨ وأكبر من ٨٠ سنة.
- انتان فعال موضع أو معمم.
- الحوامل والمرضعات.
- الحساسية على أحد مكونات المستحضر .

حجم العينات ومجموعتي الدراسة:

لتحقيق أهداف الدراسة تم سحب عينة عشوائية من مرضى في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية -جامعة دمشق، وتم تحديد حجم العينة بحسب قانون مورغان التالي: (١٥٥)

$$n = \frac{Z^2 * p(1-p)}{(SE)^2}$$

حيث:

- Z: القيمة الجدولية المستخرجة من جداول التوزيع الطبيعي بمستوى ثقة معين، وفي الدراسة الحالة تم تقدير مستوى الثقة ٩٥% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدراسات الطبية.
- P: نسبة المرضى المراجعين ومن خلال الدراسة الاستطلاعية تبين أن نسبة المرضى لدى المجتمع المدروس هي ٢%.
- SE: أكبر خطأ يسمح به عند تقدير نسبة حدوث الظاهرة وتم تقدير قيمته في الدراسة الحالية ٥% كون أن مستوى الثقة في الدراسة الحالية ٩٥%.

فيكون حجم العينة المطلوب هو ٣٠ مريض، تم توزيع المرضى عشوائياً في مجموعتي العلاج كل منها ١٥مريض.

المجموعة الأولى:

شملت ١٥ مريض تمت معالجتهم بكريم أزيليك أسيد٢٠% موضعي مرتين يوميا لمدة ٣ أشهر مع واقي شمسي فيزيائي SPF أكبر أو يساوي ٣٠، تم تقييم المرضى عند أول زيارة وبفواصل ٣أسابيع حتى نهاية فترة المعالجة. تم سؤال المرضى خلال كل مراجعة عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية للمعالجة.

المجموعة الثانية:

شملت ١٥ مريض تمت معالجتهم بجل الميترونيدازول ١% موضعي مرة يوميا لمدة ٣ أشهر مع واقي شمسي فيزيائي SPF أكبر أو يساوي ٣٠،تم تقييم المرضى عند أول زيارة وبفواصل ٣أسابيع حتى نهاية فترة المعالجة . تم سؤال المرضى خلال كل مراجعة عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية للمعالجة.

طريقة إجراء الدراسة:

- **فرز المرضى إلى مجموعتي الدراسة:**

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

استمارة المريض:

الاسم:

العمر:

الجنس:

رقم الهاتف:

السكن:

السوابق المرضية:

السوابق الدوائية:

السوابق الجراحية :

السوابق التحسسية :

- العلاج المطبق :

١) كريم ازيليك اسيد ٢٠% مرتين يوميا

٢) جل ميترونيدازول ١%مرة يوميا

- التقييم:

جدول رقم (١):مشعرات الإستجابة وفترات المراقبة.

رقم الجلسة	الفحص السريري			
	عدد الحطاطات (مشعر-عدد)	عدد البثرات (مشعر-عدد)	شدة الحمامى (مشعر)	درجة توسع الشعريات(مشعر)
أول زيارة				
الاسبوع ٣				
الاسبوع ٦				
الأسبوع٩				
الأسبوع١٢				
الشهر ١				
الشهر ٢				
الشهر ٣				

- الأعراض الشخصية الملاحظة أثناء فترة العلاج.

جدول رقم (٢): الآثار الجانبية الملاحظة خلال فترة المعالجة.

رقم الجلسة	الآثار الجانبية			
	حس حرق أو وخز	جفاف جلد	حكة	لا أعراض
الاسبوع ٣				
الاسبوع ٦				
الأسبوع٩				
الأسبوع١٢				

- **الموافقة المستنيرة:**

تم شرح طريقة العلاج بالتفصيل للمرضى الداخلين بالدراسة وأخذ موافقتهم بواسطة توقيعهم على ورقة فيما يلي نموذج عنها.

الموافقة المستنيرة

أنا الطّبيبة رفاه ناظم مسلط أقوم بإجراء دراسة بعنوان :

فعالية العلاج الموضعي بحمض الأزيليك 20% مقارنة بالميترونيدازول ١% في علاج الوردية الحطاطية البثرية .

Efficacy of a topical treatment with azelaic acid %20 versus metronidazole 1% for treatment papulopustular rosacea

وصف البحث: الفحص السريري لمرضى الوردية الحطاطية البثرية المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية ومن ثم تقسيم المرضى في مجموعتين، المجموعة الأولى تعالج بالتطبيق الموضعي لكريم أزيليك أسيد مرتين يوميا ولمدة ٣أشهر، المجموعة الثانية تعالج بالتطبيق الموضعي لجيل ميترونيدازول ١%مرة يوميا ولمدة ٣أشهر. وسيتم جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث :تقييم فعالية و أمان كريم حمض الأزيليك ٢٠% في علاج وردية الوجه الحطاطية البثرية.

الآثار الجانبية المحتملة: إحساس بوخز أو حرق –تخريش موضع –أكزيما تماس.

وجميعها آثار جانبية بسيطة ويمكن علاجها بسرعة.

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 فقط.**
- **سيتم فحص المشارك فحصا" سريرياً "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.**
- **تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.**
- **ستؤخذ صور فوتوغرافية للآفات في كل جلسة متابعة.**
- **يُملأ من قبل المشارك في البحث.**

في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التّالي :

الطّبيبة رفاه مسلط :٠٩٩٤٥٩٧٩١٥.

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 رفاه مسلط 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 بهذاالخصوص.

دمشق في ..... توقيع الباحث:.....

التداخلات المطبقة على المرضى :

- الإستجواب و الفحص السريري.
- ملء استمارة المريض .
- تصوير الآفات وحفظها في ملف على الحاسوب .
- معالجة المرضى بأحد الدوائين.

متابعة المرضى :

- سوف يتم تقييم شدة المرض عند الدخول بالدراسة ، ثم بفواصل ٣أسابيع حتى نهاية فترة المعالجة لتقييم الإستجابة للعلاج .
- تم تصوير جميع المرضى قبل البدء بالعلاج وفي كل مراجعة .
- تم السؤال عن الأعراض الشخصية و التأثيرات الدوائية الجانبية لملاحظة أثناء العلاج .
- تمت متابعة المرضى المستجيبين بعد شهر، ثم بعد شهرين ،ثم بعد ٣ أشهر من ايقاف العلاج لمتابعة النكس، وتم تحديد النكس بالزيادة في شدة الحمامى و/أو في عدد الحطاطات والبثرات .

كيفية تقييم نتائج الدراسة :تم تقييم الفعالية العلاجية من خلال المشعرات الأربعة السريرية الرئيسية للوردية الموضحة بالجدول التالي: (٣)

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

جمع النتائج وتحليلها:

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V25) وجرى التحليل الاحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- الجداول التكرارية (Frequency Tables): وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس (كالجنس – العمر).

- المخططات البيانية (Charts): وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخططات الأعمدة (Bar charts) لتوضيح المقارنات والخطوط البيانية (Line Charts) لتوضيح تقييم العلاج خلال جلسات المراجعة.

- المتوسط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري (Standard Deviation) وتم حسابها للمتغيرات الكمية (الرقمية) كالعمر.

- اختبار كاي مربع (Chi – Square): لدراسة دلالة الفروق بين متغيرين من النوع الإسمي، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: مقارنة الجنس (ذكر – أنثى) حسب طريقتي العلاج.

- اختبار مان وتني (Mann-Whitney U): وهو اختبار لا معلمي يستخدم عندما تكون الحالات المدروسة قليلة (أقل أو تساوي ٣٠ حالة) والهدف من استخدامه مقارنة التكرارات لعينتين مستقلتين، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: استخدم في الدراسة الحالية لمقارنة عدد حالات حس الحرق أو وخز حسب طريقتي العلاج.

- اختبار ويلكوكسن (Wilcoxon Test): وهو اختبار لا معلمي يستخدم عندما تكون الحالات المدروسة قليلة (أقل أو تساوي ٣٠ حالة) والهدف من استخدامه مقارنة التكرارات لعينتين مرتبطتين، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P-Value، مثال: استخدم في الدراسة الحالية لمقارنة عدد الحطاطات في بداية العلاج ونهاية العلاج لطريقة واحدة من طرق المعالجة.

- تدل قيمة P-value:

o فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (٠.٠٥) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

o أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (٠.٠٥) هذا يدل على عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

النتائج

أولاً:الإحصاء الوصفي:

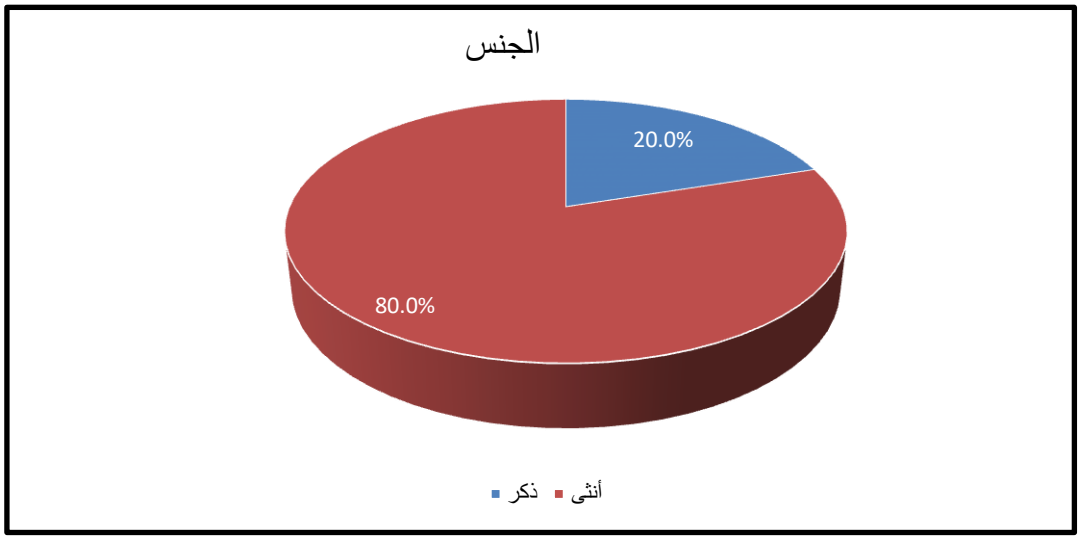
١-١-توزيع العينة حسب الجنس:

الجدول رقم (١) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الجنس

الجنس	Frequency	Percent
ذكر	6	20.0%
أنثى	24	80.0%
المجموع	**30**	**100%**

شملت عينة الدراسة على مرضى من كلا الجنسين فبلغت نسبة الإناث (80%)، بالمقابل بلغت نسبة الذكور (20%)، وهذا يتوافق مع وبائيات الوردية :

الشكل رقم (١) التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الجنس



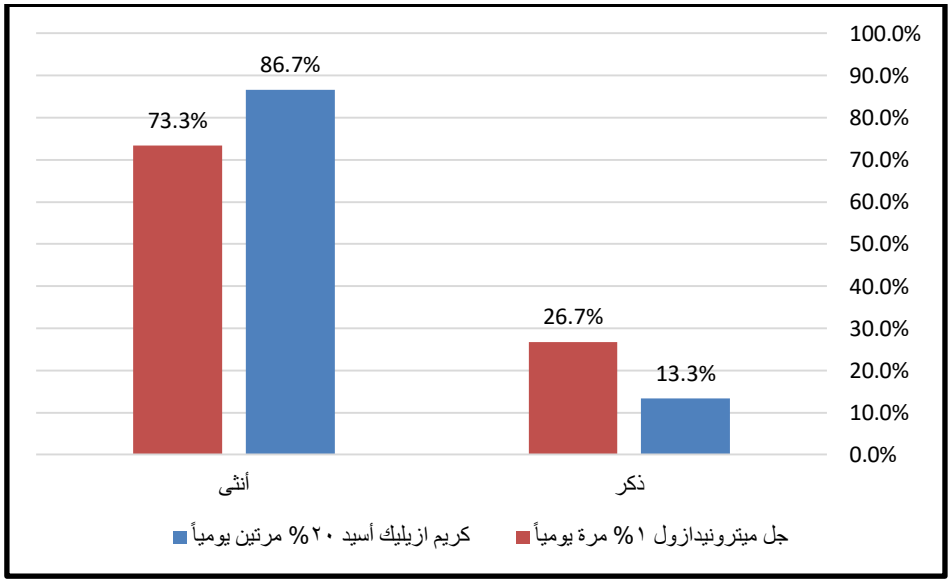
والجدول رقم (٢) يبين توزع عينة الدراسة حسب الجنس وطريقة العلاج المطبق:

الجدول رقم (٢) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الجنس وطريقة العلاج ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الجنس

		طريقة العلاج		المجموع	Chi-Square	df	P-Value
		كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً				
الجنس	ذكر	العدد	2	4	6	0.833	1	0.361
		النسبة المئوية	13.3%	26.7%	20.0%			
	أنثى	العدد	13	11	24			
		النسبة المئوية	86.7%	73.3%	80.0%			
المجموع		العدد	15	15	30			
		النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%			

وبمقارنة التكرارات بين الذكور والاناث باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) حسب طريقة المعالجة نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value =0.361) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور وتكرارات الاناث في عينة الدراسة حسب طريقة المعالجة**، وهذا يدل على تجانس العينة من ناحية التركيب الجنسي، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٢) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الجنس حسب طريقة المعالجة



١-٢- دراسة توزع عينة الدراسة حسب الفئة العمرية وطريقة المعالجة::

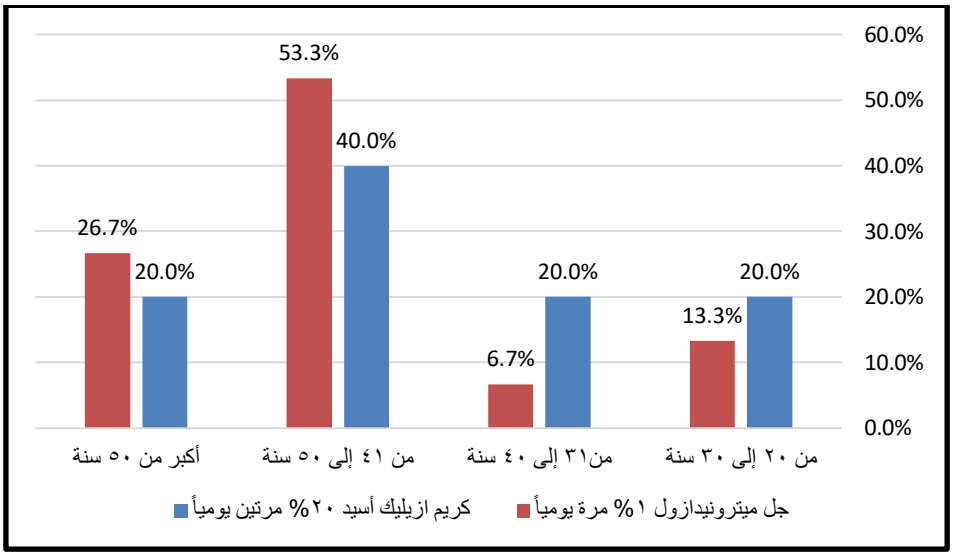
الجدول رقم (٣) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب الفئات العمرية وطريقة العلاج ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الفئات العمرية حسب طريقة العلاج

			طريقة العلاج		المجموع	Chi-Square	df	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً				
الفئات العمرية	20 - 30	العدد	3	2	5	1.629	3	0.653
		النسبة المئوية	20.0%	13.3%	16.7%			
	31 -40	العدد	3	1	4			
		النسبة المئوية	20.0%	6.7%	13.3%			
	41 - 50	العدد	6	8	14			
		النسبة المئوية	40.0%	53.3%	46.7%			
	51 +	العدد	3	4	7			
		النسبة المئوية	20.0%	26.7%	23.3%			
المجموع		العدد	15	15	30			
		النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%			

وبمقارنة تكرارات الفئات العمرية حسب طريقة المعالجة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) نجد من الجدول رقم (٥) أن قيمة المعنوية (P-Value =.653) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الفئات العمرية في عينة الدراسة حسب طريقة المعالجة أي يوجد تجانس في العينة حسب التركيب العمري**

وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٣) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الفئات العمرية حسب طريقة المعالجة



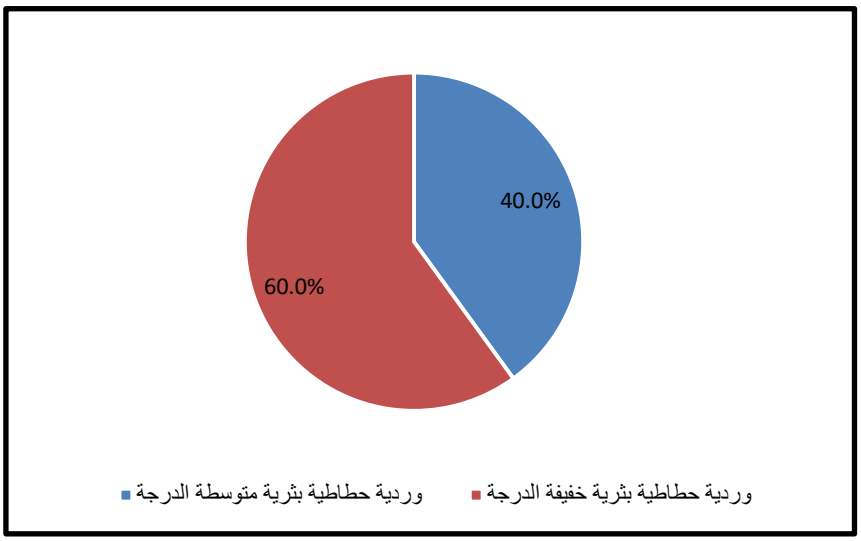
١-٣-توزيع العينة حسب شدة الوردية:

الجدول رقم (٤) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب شدة الوردية

الشكل السريري	Frequency	Percent
وردية حطاطية بثرية متوسطة الدرجة	12	40.0%
وردية حطاطية بثرية خفيفة الدرجة	18	60.0%
المجموع	30	100.0%

النسبة الأكبر من أفراد العينة كانت الوردية عندهم خفيفة حيث بلغت نسبتهم (60%) أما نسبة الوردية الحطاطية البثرية متوسطة الدرجة الدرجة فبلغت (40%)، وهذا ما يبينه الشكل الآتي:

الشكل رقم (٤) التوزع النسبي لعينة الدراسة حسب الشكل السريري



والجدول الآتي يبين توزع عينة الدراسة حسب شدة الوردية وطريقة المعالجة:

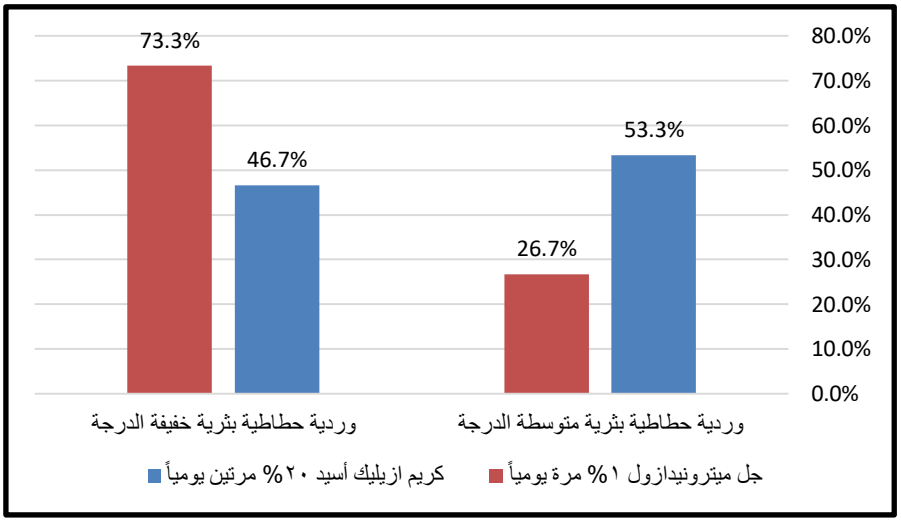
الجدول رقم (٥) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب شدة الوردية وطريقة العلاج ونتائج اختبار كاي مربع (Chi-Square) وقيمة معنويته (P-Value) للمقارنة بين تكرارات الشكل السريري حسب طريقة العلاج

			طريقة العلاج		المجموع	Chi-Square	df	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً				
الشكل السريري	وردية حطاطية بثرية متوسطة الدرجة	العدد	8	4	12	2.222	1	0.132
		النسبة المئوية	53.3%	26.7%	40.0%			
	وردية حطاطية بثرية خفيفة الدرجة	العدد	7	11	18			
		النسبة المئوية	46.7%	73.3%	60.0%			
المجموع		العدد	15	15	30			
		النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%			

وبمقارنة تكرارات الشكل السريري للآفة حسب طريقة المعالجة باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square Test) نجد من الجدول السابق أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.132) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الشكل السريري للآفة حسب طريقة المعالجة في عينة الدراسة.**

وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٥) يبين التوزع النسبي لأفراد العينة وفقاً لمتغير الشكل السريري حسب طريقة المعالجة



٢- النتائج العلاجية:

٢-١-مقارنة الفعالية العلاجية لنوعي العلاج من حيث التأثير على المشعرات السريرية الأربعة للوردية:

١-مقارنة مشعر عدد الحطاطات بين المجموعتين :

الجدول رقم (٦) يبين التوزع التكراري والنسبي لعدد الحطاطات عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة خلال كل جلسة من جلسات العلاج ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة عدد الحطاطات في كل جلسة حسب مجموعتي الدراسة

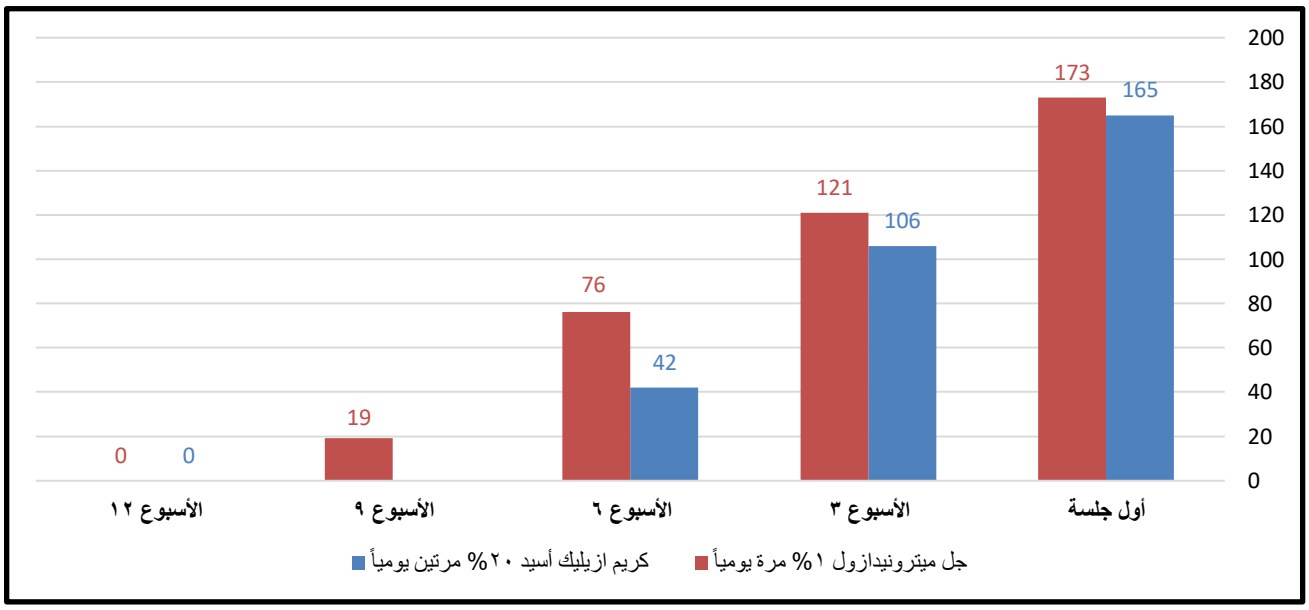
طريقة العلاج		عدد الحطاطات					Mann-Whitney U	P-Value
		أول زيارة	الأسبوع ٣	الأسبوع ٦	الأسبوع ٩	الأسبوع ١٢		
كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	العدد	165	106	42	0	0	5.486	0.000
	النسبة المئوية	100.0%	64.2%	25.5%	0.0%	0.0%		
جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً	العدد	173	121	76	19	0		
	النسبة المئوية	100.0%	69.9%	43.9%	11.0%	0.0%		

نلاحظ من الجدول رقم (٦) أن عدد الحطاطات في تناقص منذ الجلسة الأولى، وفقاً لكل طريقة علاج وبمقارنة عدد الحطاطات حسب طريقة المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) تبين أن قيمة المعنوية

(P-Value = 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الحطاطات حسب طريقة المعالجة.

والنتيجة أن المعالجة بطريقة كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً نتائجها أسرع حيث أن عدد الحطاطات اختفى بعد الأسبوع السادس من المعالجة بينما بالمعالجة بطريقة جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً اختفت الحطاطات بعد الأسبوع التاسع من المعالجة، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٦) عدد الحطاطات خلال جلسات المراجعة بين مجموعتي الدراسة



٢-٢-مقارنة مشعر عدد البثرات بين المجموعتين:

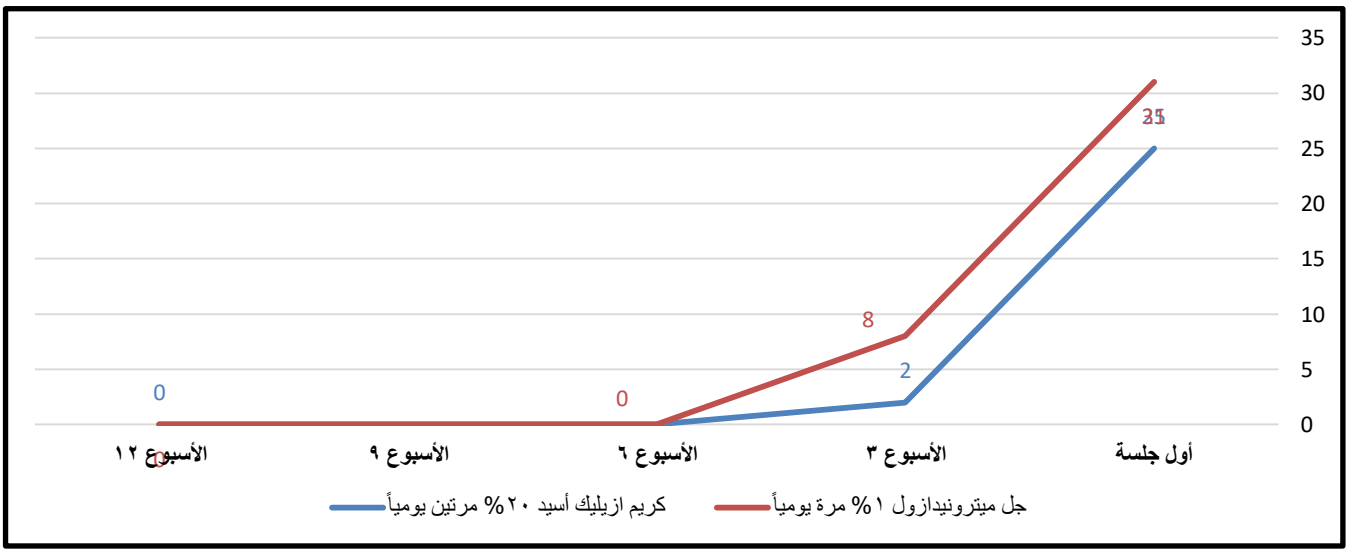
الجدول رقم (٧) يبين عدد البثرات عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة خلال كل جلسة من جلسات العلاج ونتائج اختبار ت ستيودنت (T-Test) لمقارنة عدد البثرات في كل جلسة حسب مجموعتي الدراسة

طريقة العلاج		عدد البثرات					Mann-Whitney U	P-Value
		أول جلسة	الأسبوع ٣	الأسبوع ٦	الأسبوع ٩	الأسبوع ١٢		
كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	العدد	25	2	0	0	0	-4.645	0.000
	النسبة المئوية	100.0%	8.0%	0.0%	0.0%	0.0%		
جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً	العدد	31	8	0	0	0		
	النسبة المئوية	100.0%	25.8%	0.0%	0.0%	0.0%		

وبمقارنة عدد البثرات حسب طريقة المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) تبين أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.000) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد البثرات حسب طريقة المعالجة.

النتيجة أن عدد البثرات بطريقة كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً أقل من عدد البثرات عند الأشخاص الذين تعالجوا بطريقة جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً، وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٧) عدد البثرات خلال جلسات المراجعة بين مجموعتي الدراسة



٢-٣-مقارنة مشعر شدة الحمامى بين المجموعتين:

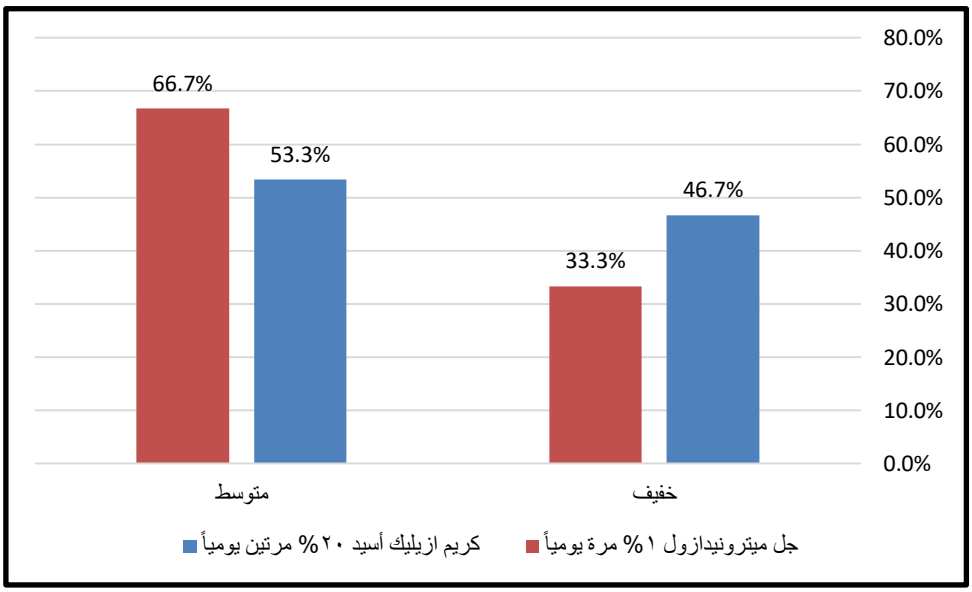
١. شدة الحمامى في أول زيارة:

الجدول رقم (٨) يبين التوزع التكراري والنسبي لشدة الحمامى عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة شدة الحمامى في أول زيارة حسب مجموعتي الدراسة

شدة الحمامي في أول زيارة			العلاج المطبق		Total	Mann-Whitney U	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
شدة الحمامى	خفيف	Count	7	5	12	-1.077	0.345
		Percent	46.7%	33.3%	40.0%		
	متوسط	Count	8	10	18		
		Percent	53.3%	67.7%	60%		
Total		Count	15	15	30		
		Percent	100.0%	100.0%	100.0%		

وبمقارنة شدة الحمامى بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) تبين أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.345) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الحمامى حسب مجموعة العلاج في أول زيارة**. وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٨) يبين شدة الحمامى في أول زيارة بين مجموعتي الدراسة



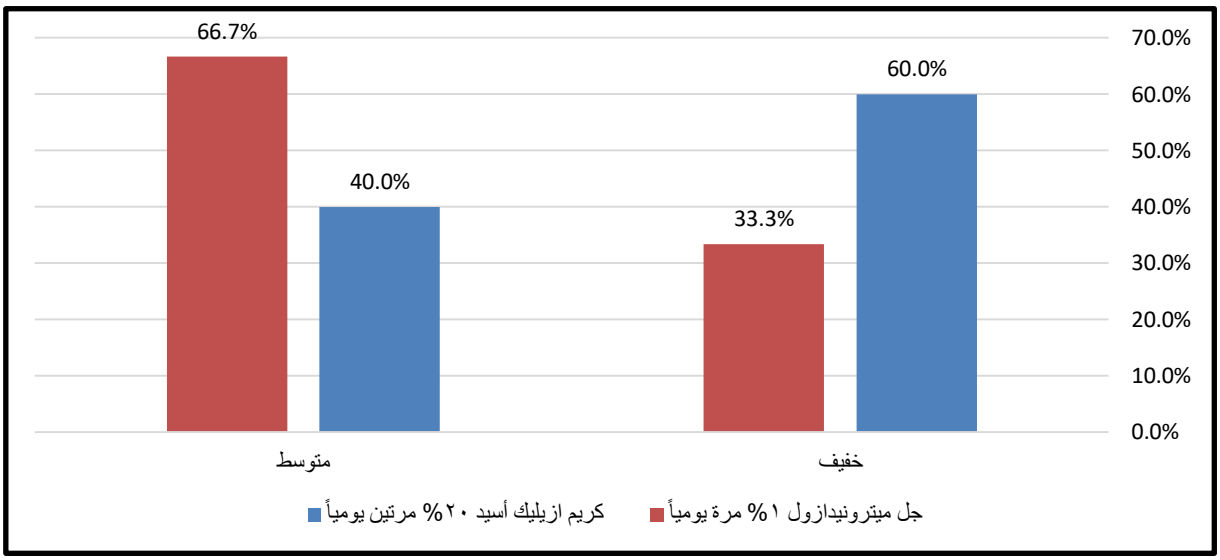
٢. شدة الحمامى في الأسبوع ٣:

الجدول رقم (٩) يبين التوزع التكراري والنسبي لشدة الحمامي عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة شدة الحمامى في الأسبوع ٣ حسب مجموعتي الدراسة

شدة الحمامي في الأسبوع ٣			العلاج المطبق		Total	Mann-Whitney U	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
شدة الحمامى	خفيف	Count	9	5	14	-1.439	0.217
		Percent	60.0%	33.3%	46.7%		
	متوسط	Count	6	10	16		
		Percent	40.0%	66.7%	53.3%		
Total		Count	15	15	30		
		Percent	100.0%	100.0%	100.0%		

وبمقارنة شدة الحمامى بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.217) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الحمامى حسب مجموعة العلاج في الأسبوع ٣.** وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (٩) يبين شدة الحمامى في الأسبوع٣ بين مجموعتي الدراسة



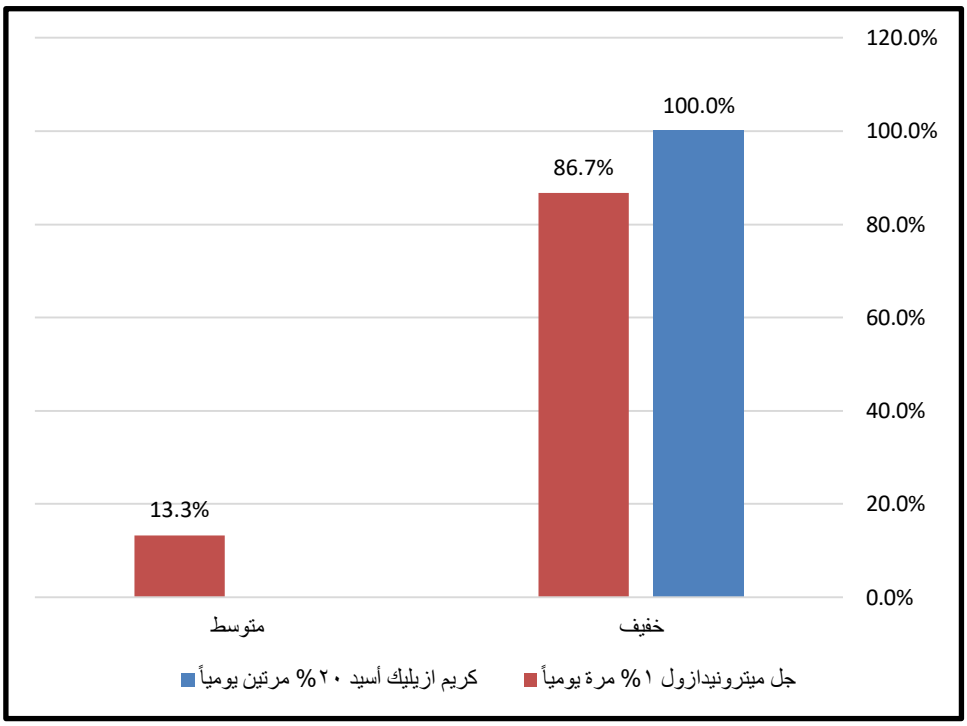
٣. شدة الحمامى في الأسبوع ٦:

الجدول رقم (١٠) يبين التوزع التكراري والنسبي لشدة الحمامي عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة شدة الحمامى في الأسبوع ٦ حسب مجموعتي الدراسة

شدة الحمامي في الأسبوع ٦			العلاج المطبق		Total	Mann-Whitney U	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
شدة الحمامى	خفيف	Count	15	13	28	-1.436	0.539
		Percent	100.0%	86.7%	93.3%		
	متوسط	Count	0	2	2		
		Percent	0.0%	13.3%	6.7%		
Total		Count	15	15	30		
		Percent	100.0%	100.0%	100.0%		

وبمقارنة شدة الحمامى بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.539) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الحمامى حسب مجموعة العلاج في الأسبوع ٦**. وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (١٠) يبين شدة الحمامى في الأسبوع ٦ بين مجموعتي الدراسة



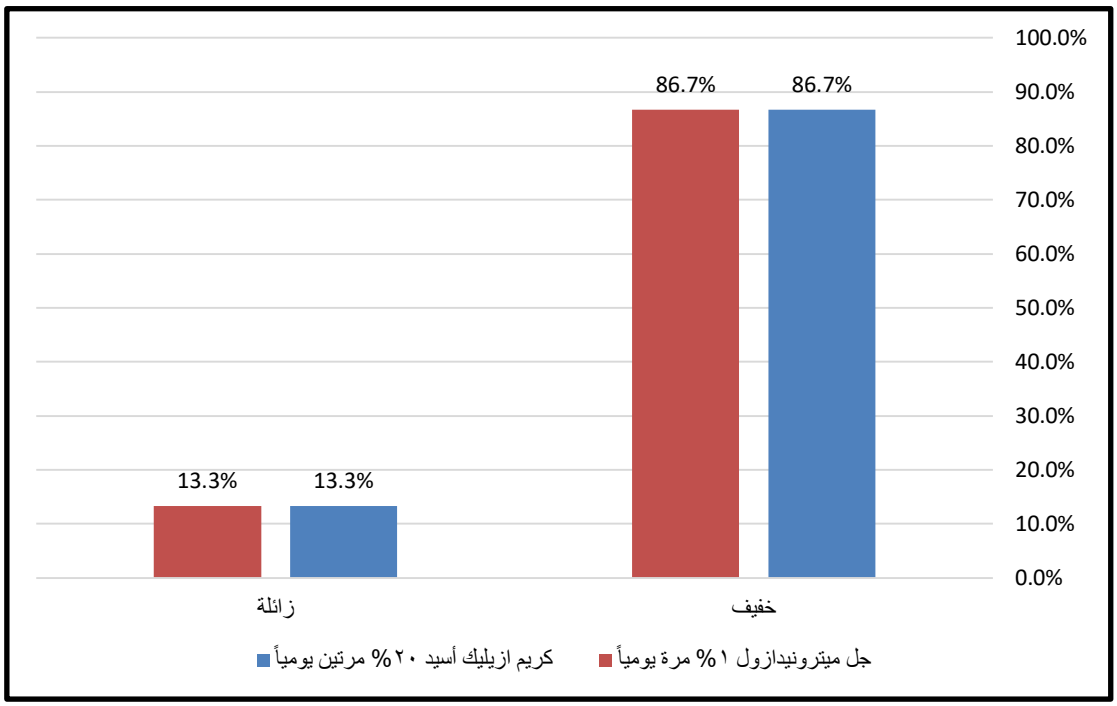
٤. شدة الحمامى في الأسبوع ٩:

الجدول رقم (١١) يبين التوزع التكراري والنسبي لشدة الحمامي عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة شدة الحمامى في الأسبوع ٩ حسب مجموعتي الدراسة

شدة الحمامي في الأسبوع ٩			العلاج المطبق		Total	Mann-Whitney U	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
شدة الحمامى	خفيف	Count	13	13	26	0.0001	1.00
		Percent	86.7%	86.7%	93.3%		
	زائلة	Count	2	2	4		
		Percent	13.3%	13.3%	6.7%		
Total		Count	15	15	30		
		Percent	100.0%	100.0%	100.0%		

وبمقارنة شدة الحمامى بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 1) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الحمامى حسب مجموعة العلاج في الأسبوع ٩.** وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (١١) يبين شدة الحمامى في الأسبوع ٩ بين مجموعتي الدراسة



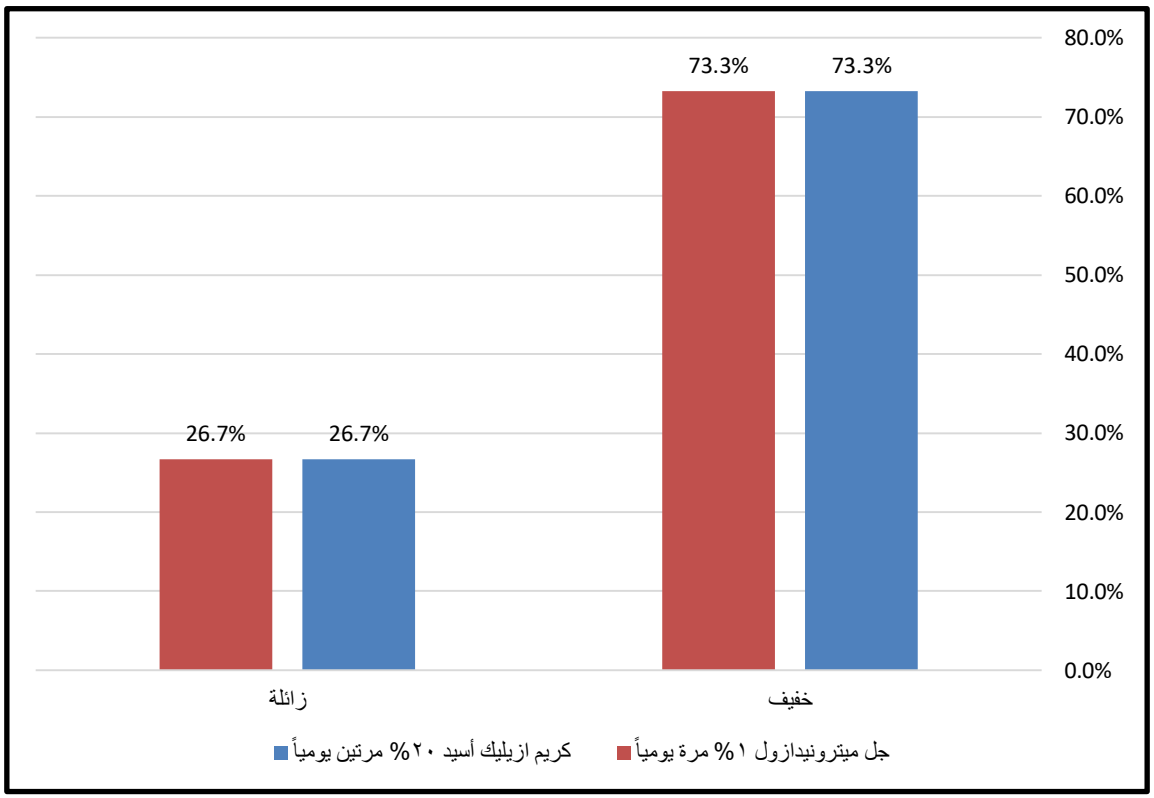
٥. شدة الحمامى في الأسبوع ١٢:

الجدول رقم (١٢) يبين التوزع التكراري والنسبي لشدة الحمامي عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة شدة الحمامى في الأسبوع ١٢ حسب مجموعتي الدراسة

شدة الحمامي في الأسبوع ١٢			العلاج المطبق		Total	Mann-Whitney U	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
شدة الحمامى	خفيف	Count	11	11	22	0.0001	1.00
		Percent	73.3%	73.3%	84.6%		
	زائلة	Count	4	4	8		
		Percent	26.7%	26.7%	15.4%		
Total		Count	15	15	30		
		Percent	100.0%	100.0%	100.0%		

وبمقارنة شدة الحمامى بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) نجد أن قيمة المعنوية (P-Value = 1) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في شدة الحمامى حسب مجموعة العلاج في الأسبوع ١٢.** وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (١٢) يبين شدة الحمامى في الأسبوع ١٢ بين مجموعتي الدراسة



٤- مقارنة مشعر شدة توسع الشعريات بين المجموعتين:

الجدول رقم (١٣) يبين التوزع التكراري والنسبي لدرجة توسع الشعريات عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة درجة توسع الشعريات حسب مجموعتي الدراسة ضمن فترات المعالجة.

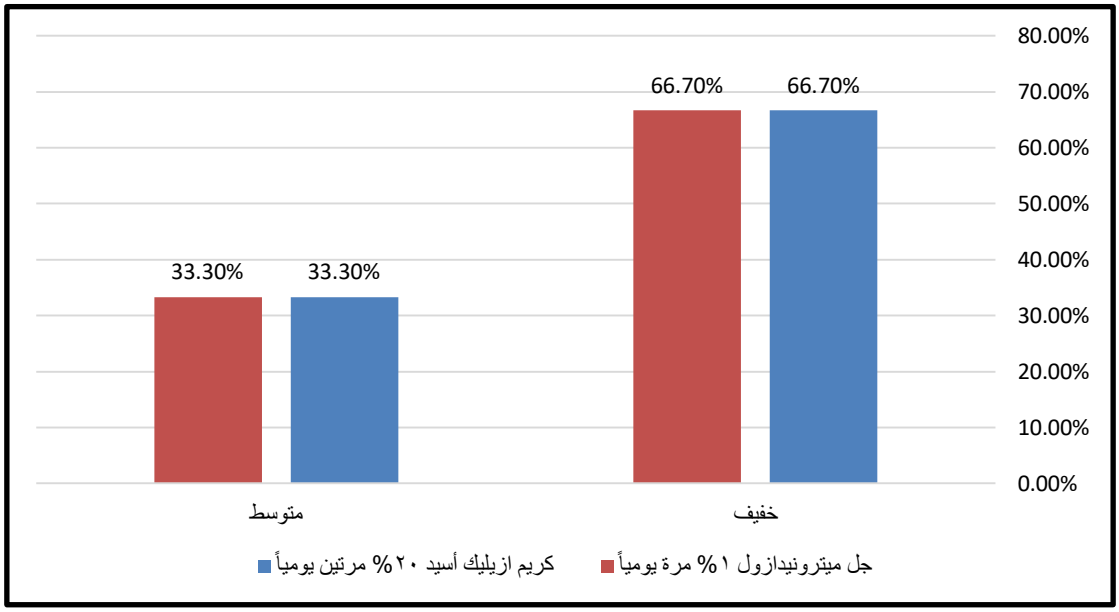
درجة توسع الشعريات في أول زيارة			العلاج المطبق		Total	Mann-Whitney U	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
أول زيارة	خفيف	Count	10	10	20	0.001	1
		Percent	66.70%	66.70%	66.70%		
	متوسط	Count	5	5	10		
		Percent	33.30%	33.30%	33.30%		
الأسبوع ٣	خفيف	Count	10	10	20	0.001	1
		Percent	66.70%	66.70%	66.70%		
	متوسط	Count	5	5	10		
		Percent	33.30%	33.30%	33.30%		

الأسبوع ٦	خفيف	Count	10	10	20	0.001	1
		Percent	66.70%	66.70%	66.70%		
	متوسط	Count	5	5	10		
		Percent	33.30%	33.30%	33.30%		
الأسبوع ٩	خفيف	Count	10	10	20	0.001	1
		Percent	66.70%	66.70%	66.70%		
	متوسط	Count	5	5	10		
		Percent	33.30%	33.30%	33.30%		
الأسبوع ١٢	خفيف	Count	10	10	20	0.001	1
		Percent	66.70%	66.70%	66.70%		
	متوسط	Count	5	5	10		
		Percent	33.30%	33.30%	33.30%		

نلاحظ من الجدول رقم (١٣) أن درجة توسع الشعريات عند مجموعتي الدراسة كانت خفيفة ومتوسطة وبنفس النسب عند مجموعتي الدراسة، حيث بلغت درجة توسع الشعريات الخفيفة عند (66.7%) من المرضى في كل مجموعة، و(33.3%) درجة توسع الشعريات المتوسطة عند كل مجموعة.

وبمقارنة درجة توسع الشعريات بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann–Whitney U) وجدنا أن قيمة المعنوية (P–Value = 1.00) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في درجة توسع الشعريات حسب مجموعة العلاج في أول زيارة**. وهذا ما يبينه الشكل التالي:

الشكل رقم (١٣) يبين درجة توسع الشعريات بين مجموعتي الدراسة



٣-دراسة الآثار الجانبية الحاصلة في مجموعتي العلاج:

الجدول رقم (١٤) يبين التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (**Mann-Whitney**) لمقارنة الآثار الجانبية حسب مجموعتي الدراسة

الآثار الجانبية			العلاج المطبق		Mann-Whitney U	P-Value
			كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً		
حس حرق أو وخز	يوجد	Count	10	7	-2.159	0.031
		Percent	66.67%	46.67%		
	لا يوجد	Count	5	8		
		Percent	33.33%	53.33%		
حكة	يوجد	Count	6	0	-2.693	0.007
		Percent	40.00%	0.00%		
	لا يوجد	Count	9	15		
		Percent	60.00%	100.00%		
جفاف جلد	يوجد	Count	7	6	-0.72	0.539
		Percent	46.67%	40.00%		
	لا يوجد	Count	8	9		
		Percent	53.33%	60.00%		

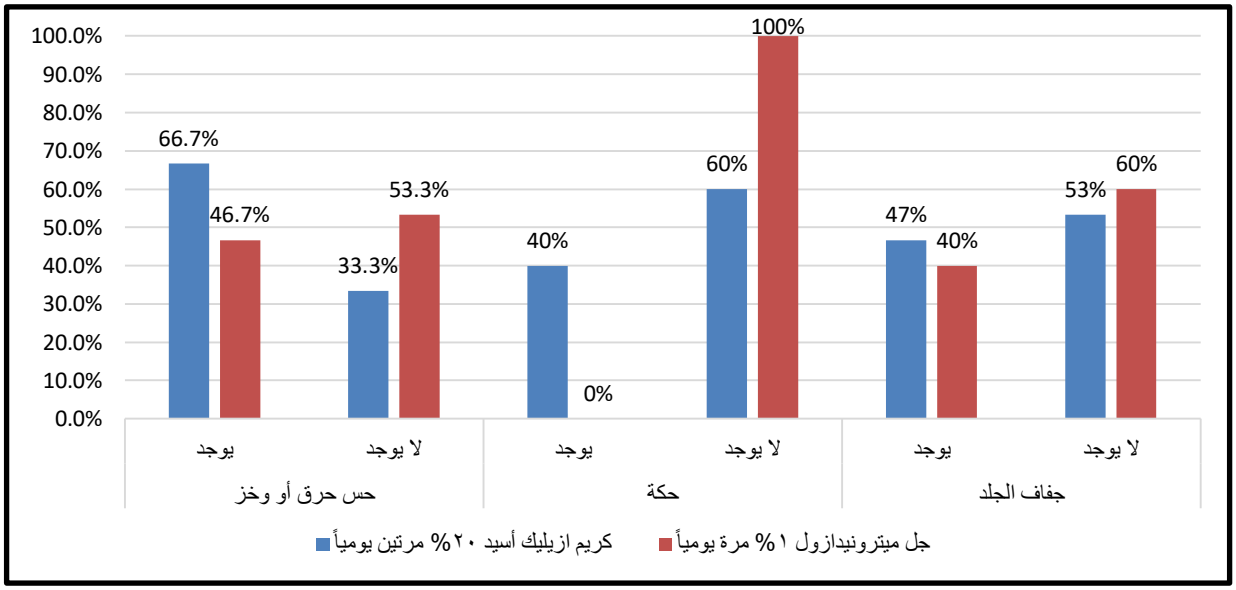
ونتيجة المقارنة ظهرت النتائج التالية:

- حس الحرق أو الوخز: تمت المقارنة بين تكرارات حس الحرق أو الوخز بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) وجدنا أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.031) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= ٠.٠٥) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في حس الحرق أو الوخز حسب مجموعة العلاج.**

- الحكة: ظهرت الحكة فقط لدى عينة المرضى الذين تمت معالجهم (كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً) فتمت المقارنة بين تكرارات الحكة بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) وجدنا أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.007) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= ٠.٠٥) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في الحكة حسب مجموعة العلاج.**

- جفاف الجلد: تمت المقارنة بين تكرارات جفاف الجلد بين مجموعتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) وجدنا أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.539) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= ٠.٠٥) وبالتالي **لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في جفاف الجلد حسب مجموعة العلاج.**

الشكل رقم (١٤) يبين التوزع النسبي للآثار الجانبية عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة



٤- دراسة النكس:

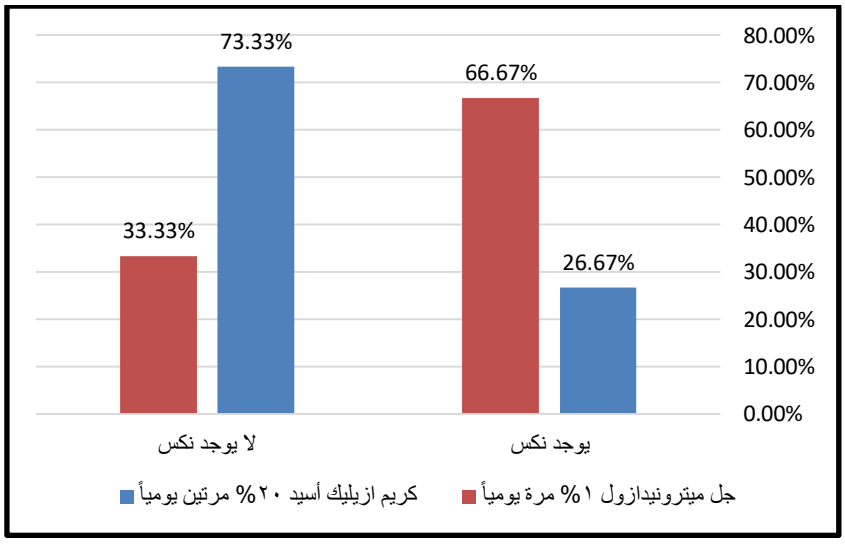
١.٤. دراسة العلاقة بين نوع الدواء المستخدم وبين النكس بعد الشهر الأول:

الجدول رقم (١٥) يبين التوزع التكراري والنسبي للنكس بعد شهر عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann-Whitney) لمقارنة النكس بعد شهر حسب مجموعتي الدراسة

النكس بعد شهر		العلاج المطبق		Total	Mann-Whitney U	P-Value
		كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
يوجد نكس	Count	4	10	14	-2.159	0.031
	Percent	26.67%	66.67%	46.67%		
لا يوجد نكس	Count	11	5	16		
	Percent	73.33%	33.33%	53.33%		
Total	Count	15	15	30		
	Percent	100.00%	100.00%	100.00%		

تبين من خلال دراسة النكس بعد شهر من المعالجة أن نسبة حالات النكس للمرضى الذين تعالجوا ب(جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً) (73.33%) مقابل (33.33%) للمرضى الذين تعالجوا ب (كريم ازيليك أسيد 20% مرتين يومياً)، كما تمت دراسة الفروق بين عدد حالات النكس حسب طريقتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann-Whitney U) وجدنا أن قيمة المعنوية (P-Value = 0.031) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات النكس حسب مجموعة العلاج بعد شهر.**

الشكل رقم (١٥) يبين التوزع النسبي للنكس بعد شهر عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة



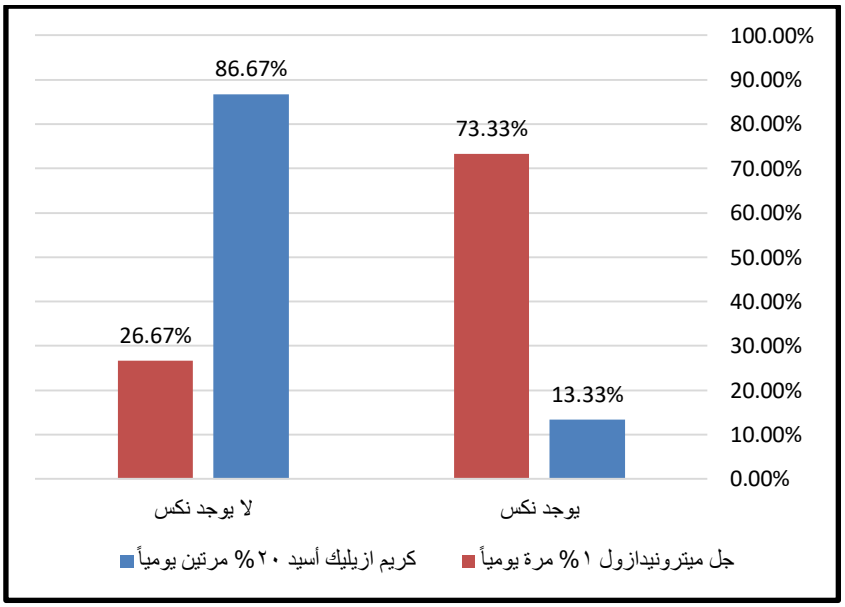
٢.٤. دراسة العلاقة بين نوع الدواء المستخدم وبين النكس بعد شهرين:

الجدول رقم (١٦) يبين التوزع التكراري والنسبي للنكس بعد شهرين عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann–Whitney) لمقارنة النكس بعد شهرين حسب مجموعتي الدراسة

النكس بعد شهرين		العلاج المطبق		Total	Mann–Whitney U	P–Value
		كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
يوجد نكس	Count	6	11	13	−3.26	0.004
	Percent	13.33%	73.33%	43.33%		
لا يوجد نكس	Count	9	4	17		
	Percent	86.67%	26.67%	56.67%		
Total	Count	15	15	30		
	Percent	100.00%	100.00%	100.00%		

وبمتابعة دراسة النكس بعد شهرين من المعالجة وبمقارنة التكرارات بين عدد حالات النكس حسب طريقتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann–Whitney U) وجدنا أن قيمة المعنوية (P–Value = 0.004) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات النكس حسب مجموعة العلاج بعد شهرين من العلاج.**

الشكل رقم (٢٤) يبين التوزع النسبي للنكس بعد شهرين عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة



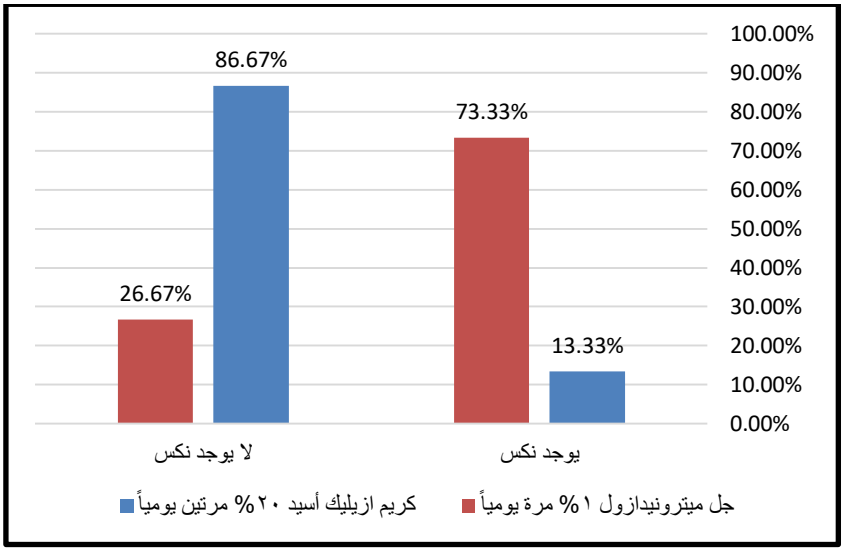
٣.٤. دراسة العلاقة بين نوع الدواء المستخدم وبين النكس بعد الشهر الثالث:

الجدول رقم (١٦) يبين التوزع التكراري والنسبي للنكس بعد الشهر الثالث عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار مان وتني (Mann–Whitney) لمقارنة النكس بعد شهرين حسب مجموعتي الدراسة

النكس بعد الشهر الثالث		العلاج المطبق		Total	Mann–Whitney U	P–Value
		كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً	جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً			
يوجد نكس	Count	6	11	13	−3.26	0.004
	Percent	13.33%	73.33%	43.33%		
لا يوجد نكس	Count	9	4	17		
	Percent	86.67%	26.67%	56.67%		
Total	Count	15	15	30		
	Percent	100.00%	100.00%	100.00%		

وبمتابعة دراسة النكس بعد الشهر الثالث من المعالجة وبمقارنة التكرارات بين عدد حالات النكس حسب طريقتي المعالجة باستخدام اختبار مان وتني (Mann–Whitney U) وجدنا أن قيمة المعنوية (P–Value = 0.004) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية (α= 0.05) وبالتالي **يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات النكس حسب مجموعة العلاج بعد الشهر الثالث من العلاج.**

الشكل رقم (٢٤) يبين التوزع النسبي للنكس بعد الشهر الثالث عند المرضى حسب مجموعتي الدراسة



التحليل والمناقشة

في دراستنا قارنا بين كريم أزيليك أسيد ٢٠% الموضعي وبين الميترونيدازول جل ١% كونه دواء مدروس بشكل جيد ومعروف بفائدته في علاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة لمتوسطة الدرجة.

دخل الدراسة ٣٠ مريض مصابين بالوردية الحطاطية البثرية وتم تقسيمهم إلى مجموعتين، الأولى تلقت علاج بكريم أزيليك أسيد٢٠% مرتين يومياً والمجموعة الثانية تلقت علاج بهلام الميترونيدازول ١% مرة يومياً.

وأتم جميع المرضى الدراسة.

شملت عينة الدراسة على مرضى من كلا الجنسين فبلغت نسبة الإناث (٨٠%)، بالمقابل بلغت نسبة الذكور (٢٠%)، ففي المجموعة الأولى كانت نسبة الذكور (٣٣.٣%) أما الاناث فبلغت نسبتهن (٥٤.٢%) ، أما في المجموعة الثانية فقد بلغت نسبة الذكور (٦٦.٧%)، والإناث بلغت نسبتهن (٤٥.٨%).

شملت الدراسة مرضى الوردية الحطاطية البثرية من الدرجتين الخفيفة و المتوسطة ، كانت نسبة مرضى الدرجة الخفيفة (٣٨.٩%)في المجموعة الأولى مقابل (٦١.١%)في المجموعة الثانية، أما الدرجة المتوسطة فكانت النسبة (٦٦.٧%)في المجموعة الأولى مقابل (٣٣.٣%) في المجموعة الثانية .

ومن خلال الإختبارات الإحصائية المناسبة وجدنا أنه لايوجد فروق بين المجموعتين من حيث جنس المرضى والعمر وشدة الوردية .

درسنا فعالية العلاج من خلال ملاحظة تحسن المشعرات السريرية الأربعة للوردية (الحمامى، الحطاطات ، البثرات و توسع الشعريات).

تفوق الأزيليك أسيد على الميترونيدازول في التحسن بمشعر الحطاطات والبثرات، بينما كان كلا الدوائين فعالين بنسبة متماثلة في التحسن بمشعر الحمامى، ولم يؤثر أي منهما على التحسن بمشعر شدة توسع الشعريات.

تبين من خلال دراسة النكس بعد شهر من المعالجة أن نسبة حالات النكس للمرضى الذين تعالجوا ب(جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً) (٧٣.٣٣%) مقابل (٣٣.٣٣%) للمرضى الذين تعالجوا ب (كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً)، وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في عدد حالات النكس حسب مجموعة العلاج بعد شهر.

وكانت نسبة النكس بعد شهرين في مجموعة الأزيليك أسيد (١٣.٣%)مقابل (٧٣.٣%) في مجموعة الميترونيدازول.

وكانت نتائج النكس بعد الشهر الثالث مشابهة للشهر الثاني أعلى في مجموعة الميترونيدازول.

أي أن الأزيليك أسيد تفوق على الميترونيدازول من حيث نسبة النكس بعد شهر وبعد شهرين و٣ أشهر من العلاج.

الآثار الجانبية للمعالجة ظهرت عند المرضى الذين تمت معالجتهم (كريم ازيليك أسيد ٢٠% مرتين يومياً) وهذه الآثار هي (حس حرق أو وخز(٦٦.٦%) – حكة (٤٠%)– جفاف جلد(٤٦.٦)) بينما المرضى الذين تمت معالجتهم (جل ميترونيدازول ١% مرة يومياً) ظهرت لديهم (حس حرق أو وخز(٤٦.٦%) – جفاف جلد(٤٠%)).

ومنه نلاحظ أن الأزيليك أسيد كان أكثر إحداثاً للتأثيرات الجانبية من حكة و حس الحرقة والوخز دون أن تستدعي إيقاف العلاج.

المقارنة مع الدراسات العالمية

Study Compares Once-Daily Metronidazol 1% Gel to Twice-daily Azelaic Acide 15% Gel in The Treatment Of Rosacea.

Presented in abstract from at the 64th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology,San Francisco,California, March 6,2006.

ناحية المقارنة	الدراسة المرجعية	دراستنا
نوع الدراسة	دراسة مقارنةعشوائية معماة مضبوطة بشاهد	دراسة سريرية مستقبلية عشوائية مقارنة مضبوطة بشاهد مفتوحة
مكان الدراسة	الولايات المتحدة الأمريكية	مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق
سنة الدراسة	2006	2019
عدد المرضى	١٦٠مريض ،٧٣% نساء و٢٧% ذكور	٣٠مريض، ٨٠% إناث و٢٠% ذكور
مدة العلاج	15أسبوع	12 أسبوع
الشكل السريري	وردية حطاطية بثرية متوسطة الدرجة	وردية حطاطية بثرية خفيفة لمتوسطة الدرجة
ذراعي المقارنة	جيل ميترونيدازول ١% مقابل جيل أزيليك أسيد ١٥%	جيل ميترونيدازول ١% مقابل كريم أزيليك أسيد ٢٠%
النتائج	فعالية متشابهة وأمان في كلا المجموعتين في تقليل الحمامى والحطاطات والبثرات،ولا تأثير على توسع الشعريات	تفوق الأزيليك أسيد على الميترونيدازول في علاج الحطاطات والبثرات ممكن بسبب تركيز الكريم لدينا أعلى ،وكلا الدوائين كانا متماثلان في علاج الحمامى،ولم يكن أي منهما فعالاً في علاج توسع الشعريات.
التأثيرات الجانبية	اللذع والحرق كانت أكثر التأثيرت الملاحظة والتي كانت أسوأ بمجموعة الأزيليك أسيد حيث كان اللذع ٨٤,٤% وحس الحرق ٧٩,٧% مقابل الميترونيدازول حيث كان اللذع ٧٤% وحس الحرق ٥٣%	التأثيرات الجانبية من حس حرق ولذع وتخريش موضعي كانت أعلى في محموعة الأزيليك أسيد حيث كان حس الحرق واللذع ٦٦,٦% والحكة ٤٠% وجفاف الجلد ٤٦,٦% مقابل الميترونيدزول كان حس الحرق واللذع ٤٦,٦%، وجفاف الجلد٤٠%
النكس	لم يدرس النكس	النكس كان أقل بمجموعة الأزيليك أسيد

الخلاصة

تفوق كريم الأزيليك أسيد ٢٠% على الميترونيدازول جل ١% في علاج الحطاطات والبثرات، وكانت فعاليته مشابه للميترونيدازول في علاج الحمامى، وكلاهما لم يؤثرا على توسع الشعريات، إلا أن الآثار الجانبية كانت أكثر بالأزيليك بالمقارنة مع المعالجة بالميترونيدازول ولكن لم تستدعي إيقاف العلاج، وبالتالي يمكن استخدام كريم الأزيليك أسيد ٢٠% كعلاج بديل للميترونيدازول في علاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة لمتوسطة الدرجة.

التوصيات

١- استخدام كريم أزيليك أسيد ٢٠% لعلاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة لمتوسطة الدرجة .

٢- إجراء دراسات على مجموعات أكبر لتعزيز النتائج التي حققتها دراستنا.

٣- إجراء دراسات عن فعالية المشاركة بين العلاجات الجهازية والعلاج الموضعي بكريم أزيليك أسيد في الحالات الشديدة للوردية.

المراجع

1 -Lanoue J,Goldenberg G.Therapies to improve the cosmetic symptoms of rosacea.Cutis 2015;96:19-26

2-Van Zuuren E J,Fedorowicz Z,Carter B,et al.Interventions for rosacea.Cochrane Database Syst Rev 2015 ;4:CD003262.

3-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

4-Baldwin HE.Psychosocial implications of rosacea. Dermatologist.2012;(Suppl):2-4.

5-Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatology Symp Proc*. 2011;15(1):53-62.

6-Schaller M, Almeida LMC, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*.2017;176(2):465-471.

7-Tan J, Almeida LMC, Bewley A, et al. Updating the diagnosis,classification and assessment of rosacea: recommendationsfrom the global ROSacea COnsensus(ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):431-438.

8-Cribier B. Medical history of the representation of rosaceain the 19th century. J Am Acad

Dermatol 2013;69:S2–4.

9-Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: the 2017 update by the National Rosacea Society Expert Com-mittee *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148-155.

10-Powell FC. Clinical practice: rosacea. *N Engl J Med* 2005;352:793‑803.

11-Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6 Suppl. 1):S27‑35.

12- Abram K, Slim H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta Derm Venereol 2010;90:269–73.

13-Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study of the epidemiology of rosacea.*Br J Dermatol* 2012;167:598‑605.

14-Doe PT, Asiedu A, Acheampong JW, Rowland Payne CM. Skin diseases in Ghana and the UK. *Int J Dermatol* 2001;40:323‑6.

15-Abram K, Slim H, Maaroos HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:565‑71.

16- Ballaun C, Weninger W, Uthman A, et al. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. J Invest Dermatol1995;104:7–10.

17-Wlaschek M, Briviba K, Stricklin GP, et al. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of nterstitial collagenase. J Invest Dermatol1995;104:194–8.

18-Bae YI, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Clinical evaluation of 168 Koreanpatients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. *Ann Dermatol* 2009;21:243‑9.

19-Logan RA, Griffiths WAD. Climatic factors and rosacea. In:Marks R, Plewig G,eds. Acne and Related Disorders. London: Martin Dunitz, 1989:311–16.

20-Yamasaki K, Gallo RL. Rosacea is a disease of cathelicidins and skin innate immunity. J Investig Dermatol Symp Proc 2011;15:12–15.

21-Guzman-Sanchez DA, Ishiuji Y, Patel T, et al. Enhanced blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol 2007;57:800-5.

22-Gomaa AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in nonphymatous rosacea. J Cutan Pathol 2007;34:748–53.

23-Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. Acta Derm Venereol (Stockh) 1999;79:460–1.

24-Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. J Invest Dermatol Symp Proc 2011;15: 2–11.

25-Holmes AD. Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol 2013;69:1025–32.

26-Bonner E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:443‑8.

27-Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case control study using standardised skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1993;128:650‑9.

28-Zhao YE, Wu LP, Peng Y, Cheng H. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. Arch Dermatol 2010;146:896–902.

29-Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:19–28.

30-Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:244‑53.

31-Gold LS, 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;13:316‑23.

32-Antille C, Saurat JH, Lubbe J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2004;140:457‑60.

33-Lee SH, Chun YS, Kim JH,et al. The relationship between demodex and ocular discomfort. Invest ophthalmol Vis Sci . 2010;51:2906-11.

34-Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite- related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol 2007;157:474–81.

35-Holmes AD. Potential role of microorganismsin the pathogenesis of rosacea. J Am Acad Dermatol 2013;69:1025-32.

36- J orgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, et al. Rosacea is associated with Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017 May 23;doi:10.1111/jdv.14352.

37-Camilo D, Chris J et al. "Rosacea : A cutaneous Marker of Helicobacter pylori infection ? Results of a pilot study." Acta Dermato-venereologica 2003;83.4:282-286.

38-Szlachcic A, Sliwowski Z et al. Helicobacter pylori and its eradication in rosacea. J Physiol pharmacol 1999,50: 777-86

39-Dirshka T, Tronnier H, Folster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. Br J Dermatol 2004;150:1136–41

40-.Dahl MV. Pathogenesis of rosacea. Adv Dermatol 2001;17:29–45.

41-Ni Raghallaigh S, Bender K, Brennan L, et al. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. *Br J Dermatol* 2011;166:279‑87.

42-Nl Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. Br J Dermatol 2014;117:259–66.

43-Jackson JM, Knucles M, Minni JPet al. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. Clin Cosmet Investing Dermatol. 2015;8:529-538.

44-Helfrich YR, Maier LE, Cui Y, et al. Clinical, histologic, and molecular analysis of differences between erythematotelangiectatic rosacea and telangiectatic photoaging. JAMA Dermatol 2015;151:825–36.

45-*Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. J Am Acad Dermatol. 2004;51:*499-512.

46-*Frank C. Powell and Slona Nl Raghallaigh*. Rosacea and Related Disorders.In: Bolognia J,Schaffer J, Cerroni L (eds). Bolognia Dermatology, 4th

edition.USA:Elsevier;2018;(1):604-614.

47-Goldgar C, Keahey DJ, Houchins J. Treatment options for acne rosacea. Am Fam physician . 2009;80(5):461-468.

48-Gubisch W.Das Otophym-Eine Raritat.HNO 1983,31:56-8.

49- Roberts JO, Ward CM. Rhinophyma. J R Soc Med1985;78:678–81.

50-Lazzeri D, Colizzi L, Licata G,et al.Malignancies within rhinophyma :report of three new cases and review of the literature.Aesthetic Plastic Surgery.2011:1-10.

51-Kligman AM. Ocular rosacea. Current concepts and therapy. *Arch Dermatol*. 1997;133(1):89-90.

52-Viera ac, Mannis MJ, Ocular rosacea common and commonly missed. J Am Acad Dermatol 2013;69(6 Suppl1);S36-41.

53-Webster G, Schaller M, Ocular rosacea: a dermatologic perspective. J Am Acad Dermatol 2013;69(Suppl 1):S42-3.

54-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):2198-2208.

55-Powell FC. The histopathology of rosacea: ‘where's the beef?’ Dermatology2004;209:173‑4.

56-Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27:1336–43.

57-Sánchez JL, Berlingeri-Ramos AC, Dueño DV. Granulomatous rosacea. Am J Dermatopathol 2008;30:6–9.

58-*Frank C. Powell*, Rosacea.In: Griffiths C, Barker J,Bleiker T(eds). Rook textbook of dermatology 9th ed.UK, Willey-Blackwell:2016:3:91.1-91.18.

59-Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, *et al*. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15:2-11.

60-Hua TC, Chung PI, Chen YJ, *et al*. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: a nationwide case control study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:249‑54.

61-Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea . 2nd ed . Berlin:Springer-verlag;1993

62-Veraldi S, Maria CH et al ."Morbihan syndrome". Indian dermatology online journal 2013;4.2:122.

63-Spoendlin J, Karatas G, Furlano RI, et al. Rosacea in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: apopulation-based case-control Study. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(3):680-687.

64-Drago F, De Col E, Agnoletti AF, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: a 3-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(3):e113-e115

65-Chang ALS, Raber I, Xu J, et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(6):1548-1555

66-Akin Belli A, Ozbas Gok S, Akbaba G, et al. The relationship between rosacea and insulin resistance and metabolic syndrome. *Eur J Dermatol*. 2016;26(3):260-264.

67-Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case control study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(9):1165-1169.

68- Takci Z, Bilgili SG, Karadag AS, et al. Decreased serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(2):367-370.

69-Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes: skin inflammation in rosacea. Nat Med. 2007;13(8): 975-980.

70-Melnik BC. Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2014;23(12):868-873.

71-Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Patients with rosacea have increased risk of dementia. Ann *Neurol*. 2016;79(6):921-928.

72-Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Exploring the association between rosacea and Parkinson Disease:a Danish nationwide cohort study. *JAMA Neurol*.2016;73(5):529-534.

73-Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. Migraine, triptans,and the risk of developing rosacea: a populationbased study within the United Kingdom. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):399-406.

74-Gupta MA, Gupta AK, Chen SJ, et al. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey—Outpatient Department data collected by the U.S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002. Br J Dermatol. 2005;153(6):1176-1181.

75-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):208-213.

76-Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Association of rosacea with risk for glioma in a Danish nationwide cohort study. JAMA Dermatol. 2016;152(5):541-545.

77-Del Rosso JQ. Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers and photoprotectants. Cutis 2005;75:17–21.

78-Del Rosso JQ, Baum EW. Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review. J Clin Aesthet Dermatol 2008;1:20–5.

79-Asia Y, Tan J, Baibergenova A, Barankin B, Cochrane CL, Humphrey S,et al. Canadian clinical practice guidelines for rosacea. J Cutan Med Surg 2016;20:432-45.

80-Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne and Rosacea Society on the management of rosacea , part 1: a status report on the disease state, general measures, and adjunctive skin care. Cutis. 2013;92(5):234-240.

81-Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: what is the role of topical alpha adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6Suppl. 1):S44‑56.

82-Pietschke K, Schaller M. Long-term management of distinct facial flushing and persistent erythema of rosacea by treatment with carvedilol. *J Dermatology Treat*. 2017:1-4.

83-Holmes AD, Steinhof M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. Exp Dermatol 2017;26:659-67.

84-Wilkin JK.Effect of subdepressor clonidine on flushing reaction in rosacea .Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reaction.Arch Dermatol 1983;119:211-4.

85-Taieb A, Khemis A, Ruzicka T, Baranska-Rybak W, Berth- Jones J, Schauber J,et al. Ivermectin phase III study group maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs.metronidazole 0.75% cream :36-week extension of the ATTRACT randomized study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:829-36.

86-Chang BP, Kurian A, Barankin B. Rosacea : an update on medical therapies. Skin therapy Lett 2014;19:1-4.

87-Lanoue J,Goldenberg G.Therapies to improve the cosmetic symptoms of rosacea.Cutis 2015;96:19-26.

88-Tanghetti E, Del Rosso JQ, Thiboutot D,et al. American Acne and Rosacea Society Consensus recommendations from the American acne and rosacea society on the management of rosacea , part 4 : a status report on physical modalities and devices.Cutis 2014;93:71-6.

89-Park KY, Hyun MY, Jeong SY,et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea . Dermatology .2015;230:299-301.

90-Faghihi G, Khosravani P, Nilforoushzadeh MA, Hosseini SM, Assaf F, Zeinali N, et al. Dapsone gel in the treatment ofpapulopustular rosacea: a double-blind randomized clinical trail.J Drugs Dermatol 2015;14:602-6.

91-Del Rosso JQ.Evaluating the role of topical therapies in the management of rosacea: focus on combination sodium sulfacetamide and sulfur formulations.Cutis.2004;73:29-33.

92-Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low dose oral isotretinoin in rosacea. Arch Dermatol 1994;130:319-324.

93-Ozturkcan 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;31:610-7.

94-Raoufinejad K,Mansouri P,Rajabi M et al.Efficacy and safety of permethrin 5% topical gel vs. placebo for rosacea :adouble-blind randomized controlled clinical trial .J Eur Acad Dermatol Venereol.2016;30:2015-17.

95-Bamford JT,Elliott BA,Haller IV .Tacrolimus effect on rosacea. J Am Acad Dermatol.2004;50:107-8.

96-ROAR BJERKE, OLE FYRAND and KLAUS GRAUP. Double-blind Comparison of Azelaic Acid 20% Cream and its Vehicle in Treatment of Papulo-pustular Rosacea. Acta Derm .Venereol 1999; 79: 456±459

97-Del Rosso JQ, Webster GF, Jackson M, et al. Tow randomized phase III clinical trial evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40 mg doxycycline ,USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol.2007;56(5):791-802.

98-van der Linden MMD, van Ratingen AR, van Rappard DC, et al. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline100 mg in the treatment of rosacea: a randomized single-blinded, non inferiority trial, comparing efficacy and safety. Br J Dermatol 2017;176:1465–74.

99-Tow AM, Wu W, Gallo RL,Hata TR. Rosacea : part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. J Am Acad Dermatol 2015;72:761-70.

100-Bakar O, Demircay Z, Gurbuz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. Int J Dermatol 2004;43:151-4.

101-Fernandez-Obregon A.Oral use of azithromycin for treatment of acne rosacea. Arch Dermatol2004;140:489-90.

102-Sbidian E, Vicaut E, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dreno B,et al. A randomized-control trial of oral low-dose isotretinoin for difficult to treat papulopustular rosacea. J Invest Dermatol 2016;136: 1124-9.10.1016.

103- Park H, Del Rosso JQ. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. Clin Aesthet Dermatol 2011;4:54-61.

104- Kassir R, Gilbreath J, Sajjadian A. Combination surgical excision and fractional carbon dioxide laser for treatment of rhinophyma. World J Plast Surg. 2012;1:36-40.

105- Madan V, Ferguson JE, August P. Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. Brit J Dermatol 2009;161:814–18.

106- Oge LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: diagnosis and treatment . Am Fam Physician. 2015;92:187-196.

107- Ljubojevic S, Basta-Juzbasic A, Lipozencic J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:121–6.

108- Hameed AF. Steroid dermatitis resembling rosacea: a clinical evaluation of 75patients. *ISRN Dermatol* 2013;Article ID 491376.

109- Rathi SK, Kumrah L. Topical corticosteroid - induced rosacea - like dermatitis: a clinical study of 110 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:42‑6.

110- Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea.J Clin Gastroenterol 2014;48(Suppl. 1):S85–6.

111- Chen AYY, Zirwas MJ. Steroid- induced rosacea-like dermatitis: case report and review of the literature. Cutis. 2009;83: 198-204.

112- Weston WL, Morelli JG. Steroid rosacea in prepubertal children. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:62–4.

113- Bernard LA, Cunningham BB, Al - Suwaidan S, et al. A rosacea - like granulomatous eruption in a patient using tacrolimus ointment for atopic dermatitis. Arch Dermatol 2003;139:229‑31.

114- Egan CA, Rallis TM, Meadows KP, Krueger GG. Rosacea induced by beclomethasone dipropionate spray. *Int J Dermatol* 1999;38:133‑4.

115 Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid - induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:995‑8.

116- Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid - induced rosacea. *Br J Dermatol* 2005;152:396‑9.

117- Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans .Dermatology 1994;188:251–4.

118-Ferahbas A, Utas S, Mistik S, Uksal U, Peker D. Rosacea fulminans in pregnancy: case report and review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:141‑4.

119-Kim TG, Noh SM, Do JE, Lee MG, Oh SH. Rosacea fulminans with ocular involvement. *Br J Dermatol* 2010;163:877‑9.

120-Jansen T,Romiti R,Kreuter A,et al.Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B6 and B12.Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.2001;15(5):484-485.

121-Razeghi S,Halvorson C R,Gaspari A,et al. Successful treatment of localized pyoderma faciale in a patient with Crohn's disease.Gastroenterology and Hepatology.2013;9(8):541-543.

122-Ribeiro L, Ramos-e-Silva M. Rosacea fulminans.Cutis.2013;92(1):29-32.

123-D'Erme A.M,Boca A,Sabau M,et al.Successful treatment of rosacea fulminans in 59 year old woman with macrolide antibiotics and prednisone.International Journal of Dermatology.2016;55(8):e470-e472.

124-Fuentelsaz V, Ara M,Corredera C,et al.Rosacea fulminans in pregnancy :successful treatment with azithromycin.Clinical and Experimental Dermatology.2011;36(6):674-676.

125-Bormann G, Gaber G, Fischer M,ET AL . Dapson in rosacea fulminans .J Eur Acad Dermatol Venerol .2001;15:465-467.

126- Sneddon I. Perioral dermatitis. Br J Dermatol 1972;87:430–4.

127- Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A. Acneiform eruptions. Clin Dermatol 2014;32:24–34.

128- Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment. *Dermatol Clin* 2015;33:447‑55.

129- Ramelet AA, Delacretaz J. Histopathological study of perioral dermatitis. *Dermatologica* 1981;163:361‑9.

130- Cotterill JA. Perioral dermatitis. Br J Dermatol 1979;101:259–62.

131- Guin JD. Complications of topical hydrocortisone. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:417‑22.

132- Dubus JC, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. Allergy2001;56:944-8.

133- Velangi SS, Humphreys F, Beveridge GW. Periocular dermatitis associated with the prolonged use of a steroid eye ointment. Clin Exp Dermatol丨 1998;23:297‑8.

134- Wilkinson DS, Kirton V, Wilkinson JD. Perioral dermatitis: year review. Br J Dermatol a 12 1979;101:245.57.

135- Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline.*Br J Dermatol* 1972;87:315‑19.

136- Wells K, Brodell RT. Topical corticosteroid 'addiction'. A cause of perioral dermatitis Postgrad Med 1993;93:225–30.

137- Knautz MA, Lesher JL. Childhood granulomatous periorificial dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1996;13:131‑4.

138-Kim YJ, Shin JW, Lee JS,et al.Childhood granulomatous periorificial dermatitis.Ann Dematol.2011;23:386-388.

139-Elder D,Elenitsas R, Johnson B,Jr,et al. Histopathologia da pele de lever:manual e atlas.10 Sao Paulo:Manole ;2009.pp.438-439.

140-Misago N, Nakafusa J,Narisawa Y.Childhood granulomatous periorificial dermatitis: iupus miliaris disseminates faciei in children ! J Eur Acad Dermatol. 2005;19:470-3.

141- Sanchez JL, Berlingeri - Ramos AC, Dueno DV. Granulomatous rosacea. *Am J Dermatopathol* 2008;30:6‑9.

142- Leaute - Labreze C, Maleville J, Taieb A. Dermatoses bacteriennes. In: Saurat JH,Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, eds. *Dermatologie et Maladies Sexuellement Transmissibles*, 3rd edn. Paris: Masson, 1999:114‑21.

143- Neri I, Raone B, Dondi A, Misciali C, Patrizi A. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. Pediatr Dermatol 2013;30:109–11.

144- González Rodríguez AJ, Jordá Cuevas E. Idiopathic facial aseptic granuloma Clin Exp Dermatol 2015;40:298–300.

145-Gupta AK,Chaudhry M. Topical metronidazole for rosacea. Skin therapy letter 2002,7.1:1-3.

146-Graupe K, Cunliffe WJ, Gollnick HP, et al. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20% cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports. Cutis 1996;57(Suppl. 1):20–35.

147-Schallreuter KU, Wood JW. A possible mechanism of action for azelaic acid in the human epidermis. Arch Dermatol Res 1990;282:168–71.

148-Fitton A, Goa KL. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. Drugs 1991;41:780–98.

149-Carmichael AJ, Marks R, Graupe KA, Zaumseil RP. Topical azelaic acid in the treatment of rosacea. J Dermatol Treat 1993;4(Suppl. 1):19–22.

150-Maddin S. A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol 1999;40:961–5.

151-Brasch J, Friege B. Dicarboxylic acids affect the growth of dermatophytes in vitro. Acta Derm Venereol (Stockh) 1994;74:347–50.

152-Brasch J, Christophers E. Azelaic acid has antimycotic properties in vitro. Dermatology 1993;186:55–8.

153-Maple PA, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W. Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaiC acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1992;29:661–8.

154-Breathnach AS. Azelaic acid: potential as a general antitumoural agent. Med Hypotheses 1999;52:221–6.

155- Jan W.KUZMA, STEPHEN E. BOHNENBLUST, Basic Statistics for the Health Sciences, McGraw-Hill Higher Education, 5th ed, 2004, P21