

مقارنة فعالية علاج وردية الوجه بالإيزوتريتينوين الجهازى مع الدوكسيسيكليين

الدكتور حميد سليمان*

الدكتورة فوز حسن**

بسمه خاسكه***

(تاريخ الإيداع 23 / 7 / 2018 . قُبِلَ للنشر في 2 / 9 / 2018)

□ ملخص □

هدف الدراسة: مقارنة فعالية علاج وردية الوجه من النمطين الثاني والثالث بالإيزوتريتينوين الجهازى مع الدوكسيسيكليين، أجريت هذه الدراسة على 50 مريضاً ممن تراوحت اعمارهم بين 61-22 سنة من المرضى المراجعين بشكوى وردية الوجه النمط الثاني (الحطاطى البثرى) والنمط الثالث (فيمة الأنف) مع وجود ثمان آفات التهابية على الأقل . تمت الدراسة في عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2016-2017. وتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين، عولجت الأولى بالإيزوتريتينوين والثانية بالدوكسيسيكليين، وتمت مقارنة فعالية العلاجين بالإضافة لمقارنة الآثار الجانبية بين طريقتي العلاج.

النتائج: لم نلاحظ وجود فروق هامة إحصائياً بين مجموعتي العلاج بالإيزوتريتينوين والدوكسيسيكليين فيما يتعلق بوسطي عدد الحطاطات والبثرات وشدة الحمamy ودرجات فيمة الأنف

في كلتا المجموعتين توصلت الدراسة إلى وجود تأثير هام على نوعية الحياة لدى مرضى الوردية، بالنسبة للآثار الجانبية فقد ظهرت الآثار الجانبية عند 18 مريضاً في مجموعة المرضى المطبق لديهم العلاج بالإيزوتريتينوين ولم يتم ملاحظة اية آثار جانبية للمرضى المعالجين بالدوكسيسيكليين .

الخلاصة : توصلت الدراسة إلى أنّ العلاج بالإيزوتريتينوين يمتلك فعاليةً مشابهةً للعلاج بالدوكسيسيكليين.

الكلمات المفتاحية: الوردية، الإيزوتريتينوين، الدوكسيسيكليين، النمط الحطاطى البثرى، نمط فيمة الأنف، الحمamy.

*أستاذ - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

**أستاذ - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

***طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

Comparison of efficacy of doxycyclin vs. systemic isotretinoin in the treatment of Rosacea

Dr. Hameed Suliman^{*}
Dr. Fouz Hasan^{**}
Basma Khaska^{***}

(Received 23 / 7 / 2018. Accepted 2 / 9 / 2018)

□ ABSTRACT □

The aim of this study is to compare the efficacy of doxycyclin vs. systemic isotretinoin in the treatment the second and third forms of rosacea, 50 patients aged between 22 - 61 years of patients who had a second type II and type III of Rosecea with at least eight inflammatory lesions were divided into 2 groups of 25, The first was treated with isotretinoin and the other with doxycycline. The effectiveness of both treatments was compared, in addition, the side effects between the two treatments.

Results: In general, there were no significant difference between the 2 drugs in The number of Papules and pustules, the severity of the erythema and Rhinophyma. In both groups there was a clear relation between the treatment and DLQI . For side effects, The results shown that 18 patients in the group of isotretinoin therapy had side effects and no side effects were observed for patients treated with doxycycline.

Conclusion: The study concluded that isotretinoin therapy had similar efficacy to doxycycline therapy.

Keywords: Rosacea, Isotretinoin, Doxycycline, Papules and pustules, Erythema, Rhinophyma.

^{*} Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia , Syria.

^{**} Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia , Syria.

^{***} Postgraduate Student, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة :

وردية الوجه جلاد التهابي مزمن يتصف بالتوهج والحمامى ويتشكل البثور والحطاطات ، يتميز بنكسه المنكر و عدم وجود علاج شافي .
يعتبر الايزوتريتينوئين من الأدوية الفعالة في علاج الأشكال الحادة من وردية الوجه فهو يملك تأثير مضاد للالتهاب ولكن آثاره الجانبية حدت من استخدامه.
واستخدمت المضادات الحيوية من زمرة السيكلينات خاصة الدوكسيسيكليين عن طريق الفم فهو يملك خصائص مضادة للالتهاب وسميته أقل بالمقارنة مع التتراسيكلينات جيل أول.
ومع غياب الإجماع حول العلاج الأنسب للوردية، سيتم تناول العلاجات المذكورين في دراستنا الحالية للمقارنة بينهما من حيث الفعالية والآثار الجانبية لكل منهما.

أهمية البحث وأهدافه:

يرجع السبب وراء اختيار موضوع البحث لكون وردية الوجه مرض ذو انعكاس هام على نوعية حياة المريض ، فهو مرض صعب العلاج معاود ويشكل دافع لمراجعة العيادات الجلدية.
ونظراً لكثرة الخطط العلاجية وتباين النتائج والآراء حول تقييم فعالية الأدوية المتنوعة تبرز أهمية البحث من كونه يسלט الضوء على علاجات مختلفة لوردية الوجه ويقارن بينهما للتعرف على العلاج الأفضل.
ويهدف البحث لمقارنة بين فعالية علاج وردية الوجه من النمطين الثاني والثالث بالإيزوتريتينوئين الجهازى مع الدوكسيسيكليين ودراسة أفضلية أحدهما على الآخر والتأثيرات الجانبية لكل منهما.

طرائق البحث ومواده:

• تم إجراء الدراسة على 50 مريضاً من المرضى المراجعين بشكوى وردية الوجه النمط الثاني (الحطاطي البثري) والنمط الثالث (قيمة الأنف) مع وجود ثماني آفات التهابية على الأقل وبمدة مرض ثلاثة أشهر على الأقل قبل إجراء الدراسة، واستبعد من الدراسة الحالات التي تعد مضاد استنطاب لكل من الإيزوتريتينوئين والدوكسيسيكليين بالإضافة لحالات الحمل والإرضاع وذلك بعد إجراء الفحوصات السريرية والتحليل اللازمة قبل البدء بالعلاج.
• تمت الدراسة في عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2016-2017 .

• تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين :

✓ المجموعة الأولى: تلقت العلاج بالإيزوتريتينوئين 0.3مغ/كغ/اليوم لمدة 3 أشهر.

✓ المجموعة الثانية: تلقت العلاج بالدوكسيسيكليين بجرعة 100مغ/مرة يومياً لمدة 14 يوم ثم مرة كل يومين

لمدة 3 أشهر .

• تم تقييم شدة الوردية في الدراسة الحالية من خلال أربع مشعرات:

1- مقياس تقييم الحمامى الثابتة(8):

الحمامى سمة أساسية للوردية، تم تصنيف درجات حمامى الوجه وفق مقياس مؤلف من أربع نقاط يعتمد على

الملاحظة المرئية: (8)

=0 غائبة .

1=خفيفة ،زهري فاتح ، محدودة في مركز الوجه أو معممة على الوجه كله.

2=متوسطة،احمرار واضح ،محدود في مركز الوجه أو معمم على الوجه كله.

3=شديدة،احمرار ناري (أحمر شديد إلى بنفسجي)معمم على كامل الوجه.

2- الحطاطات والبثرات : (8)

وتصنف إلى 4 درجات من (0_3):

=0 غائبة ،1=خفيفة عدد قليل من الحطاطات والبثرات (أقل من 5) دون لويحات 2=متوسطة ،العديد من

الحطاطات والبثرات (5 - 10) بدون لويحات، 3=شديدة ،عدد كبير من الحطاطات والبثرات(أكثر من 10) مع أو بدون

لويحات .

3-درجات قيمة الأنف : (8)

خفيف 1=انتفاخ خفيف بالأنف ، فوهات الأجرية متوسعة بشكل خفيف ،لايوجد فرط ضخامة بالنسيج الضام أو

الغدد الزهمية ،لا يوجد تغير في محيط الأنف.

متوسط 2=تورم الأنف بصلي الشكل ،فوهات الأجرية متوسعة بشكل معتدل يظهر سريريا فرط ضخامة خفيف

بالنسيج الضام والغدد الزهمية مع تغير في محيط الأنف دون تشكل عقيدي.

شديد 3=تورم الأنف ملحوظ ،فوهات الأجرية متوسعة بشكل كبير ،تشوه محيط الأنف نتيجة فرط ضخامة النسيج

الضام والغدد الزهمية مع تشكلات عقيدية.

4- 3-5 مشعر نوعية الحياة الجلدي : (9)

إن مشعر نوعية الحياة الجلدي (DLQI) مؤلف من 10 أسئلة بسيطة تقيم نوعية الحياة عند المصابين بأمراض

جلدية، تم تصميمه للاستخدام على البالغين أي المرضى الذين تزيد أعمارهم على 16 سنة ،ينألف من ستة تحت

معايير: الأعراض والمشاعر ،النشاط اليومي ، وقت الفراغ ،العمل والمدرسة ،العلاقات الشخصية والرضا عن المعالجة

DLQI. قد يعطي قيمة كلية 30 التي تعد أعلى قيمة ممكنة وهي تعبر عن نوعية حياة سيئة .ان تقييم الاختلاف الهام

سريريا لل DLQI هو التحسن بمقدار 5نقاط. وإذا كان المرضى مع قيمة أقل من 5عند البدء ، تكون عندها الاستجابة

ذات القيمة السريرية تتضمن المرضى الذين يحققون قيمة كلية لل DLQI تعادل 0 .وتم اقتراح تقسيم القيم الخاصة

بالمشعر كالتالي :

0-1=لا تأثير أبدا على نوعية حياة المريض.

2-5=تأثير صغير على حياة المريض.

6-10=تأثير متوسط على حياة المريض.

11-20=تأثير كبير جدا على حياة المريض.

21-30=تأثير كبير للغاية .إن موثوقية وصلاحية مشعر DLQI مؤكدة بشكل جيد

النتائج والمناقشة:

الدراسة العملية:

شملت عينة الدراسة 50 مريضاً ممن تراوحت اعمارهم بين 61-22 سنة. التوزع الديموغرافي لعينة المرضى

تبعاً لطريقة المعالجة موضح في الجدول رقم (1) .

جدول (1) التوزيع الديموغرافي لعينة 50 مريضاً تبعاً لطريقة المعالجة من المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017-2016) بشكوى وردية الوجه .

	طرق المعالجة		P-value
	ايزوترتينوئين (A)	الدوكسيسيكالين (B)	
عدد المرضى	25	25	
(%) الجنس			0.5
ذكور	8 (32%)	6 (24%)	
اناث	17 (68%)	19 (76%)	
Sex ratio (M/F)	1 : 2.1	1 : 3.1	
(سنة) العمر			0.06
Median	45	37	
Minimum-Maximum	22-61	24-58	
(كغ) الوزن			0.5
Median	77.7	70.32	
Minimum-Maximum	72.16-109	56-90	
(%) عادات المريض			0.3
التدخين	2 (8%)	4 (16%)	
الكحول	2 (8%)	1 (4%)	

نستنتج من الجدول رقم (1) مايلي :

لدى مرضى الدراسة :

* تراوح متوسط عمر مرضى ايزوترتينوئين (A) 45 سنة ومجموعة مرضى الدوكسيسيكالين (B) 37 سنة دون وجود فرق دال إحصائياً .

* كانت نسبة الإناث أكثر من نسبة الذكور لدى كل من المجموعتين دون وجود فرق دال إحصائياً .

* تراوح متوسط وزن المرضى ايزوترتينوئين (A) 72.16 كغ ومجموعة مرضى الدوكسيسيكالين (B) 70.32 كغ دون وجود فرق دال إحصائياً .

* كانت نسبة المدخنين في مرضى مجموعة الإيزوترتينوئين 8 % وفي مرضى مجموعة الدوكسيسيكالين 16 % دون وجود فرق دال إحصائياً .

* كانت نسبة الكحوليين في مرضى مجموعة الإيزوترتينوئين 8 % وفي مرضى مجموعة الدوكسيسيكالين 4 % دون وجود فرق دال إحصائياً .

• المقارنة من حيث عدد الحطاطات والبثرات:

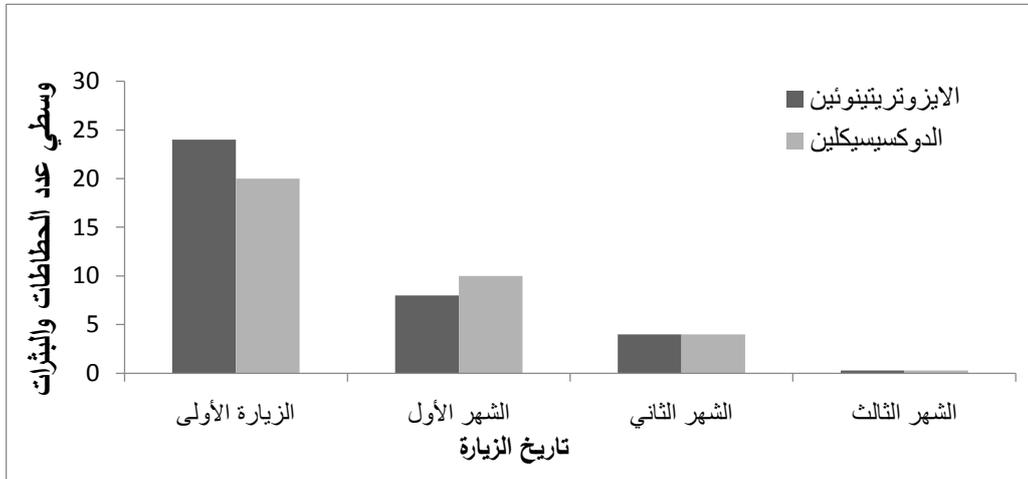
جدول (2) توزيع وسطي عدد الحطاطات والبثرات تبعاً لطرق المعالجة لـ 50 مريضاً من المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2016-2017) بشكوى وريدية الوجه .

تاريخ الزيارة	وسطي عدد الحطاطات والبثرات تبعاً لطرق المعالجة		
	ايزوترتينوثين	الدوكسيسيكليين	P-value
الزيارة الاولى	24	20	0.21
الشهر الاول	8	10	0.35
الشهر الثاني	4	4	0.62
الشهر الثالث	0	0	0.16

- من الجدول السابق نلاحظ أنه كان هناك تراجع ملحوظ في عدد الحطاطات والبثرات خلال الشهر الأول بالعلاج في مجموعة الايزوترتينوثين مقابل مجموعة الدوكسيسيكليين، ومع الاستمرار في العلاج تم الوصول الى نسبة شفاء تام في المجموعتين .

- وليبيان فيما إذا كانت الفروق السابقة دالة إحصائياً قمنا باختبار T-test للعينات المستقلة بين نوع المعالجة (متغير وصفي بفتتين) وعدد الحطاطات والبثرات (متغير كمي) وكانت قيمة p-value كما هو مبين في الجدول السابق .

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيم p-value خلال الزيارات الأربع كانت أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي الفروق السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.



الشكل (1) توزيع وسطي عدد الحطاطات والبثرات تبعاً لطرق المعالجة لـ 50 مريضاً من المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2016-2017) بشكوى وريدية الوجه .

• المقارنة من حيث درجات شدة الحمى:

- في الزيارة الأولى :

جدول (3) توزع درجات شدة الحمى خلال فترة العلاج تبعاً لطرق المعالجة للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2016-2017) بشكوى وردية الوجه عند الزيارة الأولى .

درجات الحمى في الزيارة الأولى			
شدة الحمى		الايزوتريينولين	دوكسي سيكلين
	خفيفة	1 4%	4 16%
	متوسطة	11 44%	11 44%
	شديدة	13 52%	10 40%

- كانت الحمى ظاهرة لدى مرضى مجموعتي العلاج خلال الزيارة الأولى :

- بالنسبة لمرضى مجموعة الايزوتريينولين كانت الحمى خفيفة بنسبة 4% ومتوسطة بنسبة 44% وشديدة بنسبة 52%، أما بالنسبة لمرضى مجموعة الدوكسي سيكلين كانت الحمى خفيفة بنسبة 16% ومتوسطة بنسبة 44% وشديدة بنسبة 40%،

- ولبيان فيما إذا كانت الفروق السابقة في درجات الحمى بين نوعي المعالجة دالة إحصائياً قمنا باختبار كاي

مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.191 ^a	2	.334
Likelihood Ratio	2.320	2	.314
Linear-by-Linear Association	1.639	1	.200
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.334$ وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05%

وبالتالي الفروق السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.

- عند المراجعة في الشهر الأول:

جدول (4) توزع درجات شدة الحمى خلال فترة العلاج تبعاً لطرق المعالجة للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017- 2016) بشكوى وردية الوجه عند المراجعة في الشهر الأول.

درجات الحمى في مراجعة الشهر الأول تغير			
شدة الحمى		الايزوترينوتينين	دوكسي سيكلين
	خفيفة	6 24%	6 24%
	متوسطة	17 68%	71 68%
	شديدة	2 8%	2 8%

- من الجدول السابق نلاحظ أن الحمى كانت ظاهرة لدى مرضى مجموعتي العلاج خلال مراجعة الشهر الأول:

- بالنسبة لمرضى مجموعة الايزوترينوتينين كانت الحمى خفيفة بنسبة 24% ومتوسطة بنسبة 68% وشديدة بنسبة 8%، أما بالنسبة لمرضى مجموعة الدوكسي سيكلين كانت الحمى خفيفة بنسبة 24% ومتوسطة بنسبة 68% وشديدة بنسبة 8%،

- نلاحظ أنه خلال المراجعة في الشهر الأول كانت النتائج متساوية في كلا المجموعتين ولبيان فيما إذا كانت هذه النتائج دالة إحصائياً قمنا باختبار كاي مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	.136 ^a	1	.713
Continuity Correction ^b	0.000	1	1.000
Likelihood Ratio	.136	1	.713
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.713$ وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي النتائج السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.

- عند المراجعة في الشهر الثاني:

جدول (5) توزع درجات شدة الحمى خلال فترة العلاج تبعاً لطرق المعالجة للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017-2016) بشكوى وردية الوجه عند المراجعة في الشهر الثاني.

درجات الحمى في مراجعة الشهر الثاني تغير			
شدة الحمى		الايزوتريونين	دوكسي سيكلين
	غائبة	0	1 %4
	خفيفة	21 4%8	20 80%
	متوسطة	4 16%	4 16%

- نلاحظ من الجدول السابق بأنه كان هناك تحسن في شدة الحمى لدى مرضى مجموعتي العلاج خلال مراجعة الشهر الثاني:

- بالنسبة لمرضى مجموعة الايزوتريونين كانت الحمى خفيفة بنسبة 84% ومتوسطة بنسبة 16%، أما بالنسبة لمرضى مجموعة الدوكسي سيكلين كانت الحمى غائبة بنسبة 4% وخفيفة بنسبة 80% ومتوسطة بنسبة 16%.

- ولبيان فيما إذا كانت الفروق بين مجموعتي العلاج دالة إحصائياً قمنا باختبار كاي مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	.764 ^a	1	.382
Continuity Correction ^b	.340	1	.560
Likelihood Ratio	.766	1	.381
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.382$ وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي النتائج السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.

- عند المراجعة في الشهر الثالث:

جدول (6) توزع درجات شدة الحمى خلال فترة العلاج تبعاً لطرق المعالجة للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017 - 2016) بشكوى وردية الوجه عند المراجعة في الشهر الثالث.

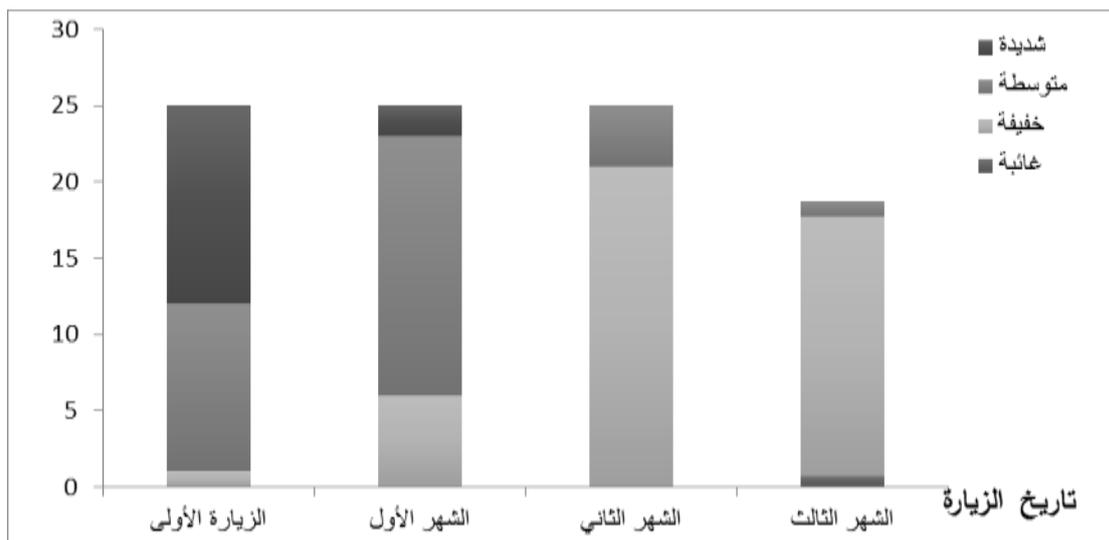
درجات الحمى في مراجعة الشهر الثالث تغيير			
شدة الحمى		الايزوترينوثين	دوكسي سيكلين
	غائبة	7 28%	11 %44
	خفيفة	17 %68	31 %52
	متوسطة	1 %4	1 %4

- كان هناك تحسن في شدة الحمى لدى مرضى مجموعتي العلاج خلال مراجعة الشهر الثالث:
 - بالنسبة لمرضى مجموعة الايزوترينوثين كانت الحمى غائبة بنسبة 28% و خفيفة بنسبة 68% ومتوسطة بنسبة 1%، أما بالنسبة لمرضى مجموعة الدوكسي سيكلين كانت الحمى غائبة بنسبة 44% وخفيفة بنسبة 52% ومتوسطة بنسبة 1% .
 - نلاحظ أن غياب الحمى لدى مرضى مجموعة الدوكسي سيكلين أكبر منه لدى مرضى مجموعة الايزوترينوثين ولبيان فيما إذا كانت الفروق بين مجموعتي العلاج دالة إحصائياً قمنا باختبار كاي مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

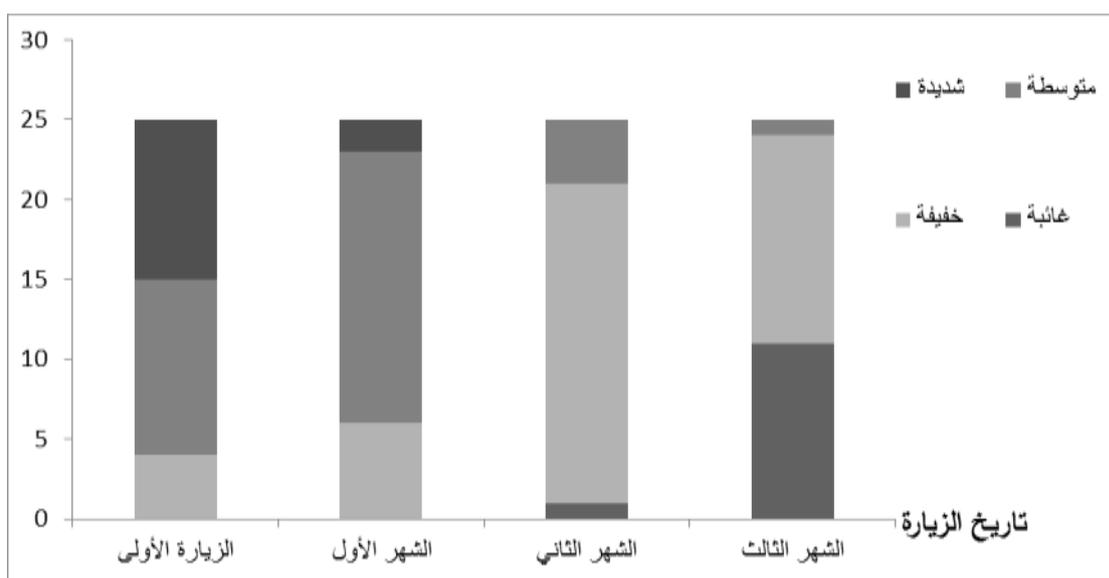
Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.020 ^a	1	.312
Continuity Correction ^b	0.000	1	1.000
Likelihood Ratio	1.407	1	.236
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.312$ وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي النتائج السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.



الشكل (2) توزيع درجات شدة الحمى خلال فترة العلاج بالايزوترينوين للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2016 - 2017) بشكوى وردية الوجه .



الشكل (3) درجات شدة الحمى خلال فترة العلاج بالدوكسيسيكليين من مراجعي عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2016 - 2017)

• المقارنة من حيث درجات قيمة الأنف:

- عند الزيارة الأولى:

جدول (7) توزع درجات قيمة الانف خلال فترة العلاج لدى مجموعتي المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017-2016) بشكوى وردية الوجه عند الزيارة الأولى .

درجات قيمة الأنف عند العلاج في الزيارة الأولى تغير			
درجات قيمة الأنف		الايزوترينوثين	دوكسي سيكلين
	غائبة	21 84%	21 84%
	خفيفة	3 12%	1 4%
	متوسطة	1 4%	3 12%

- كانت قيمة الأنف ظاهرة لدى بعض مرضى مجموعتي العلاج خلال الزيارة الأولى :

- بالنسبة لمرضى مجموعة الايزوترينوثين كانت قيمة الأنف غائبة بنسبة 84% و خفيفة بنسبة 12% ومتوسطة بنسبة 4% ، أما بالنسبة لمرضى مجموعة الدوكسي سيكلين كانت قيمة الأنف غائبة بنسبة 84% و خفيفة بنسبة 4% ومتوسطة بنسبة 12% .

- وليبيان فيما إذا كانت الفروق السابقة في قيمة الأنف بين نوعي المعالجة دالة إحصائيا قمنا باختبار كاي مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.000 ^a	2	.368
Likelihood Ratio	2.093	2	.351
Linear-by-Linear Association	.229	1	.632
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.368$ وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي الفروق السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.

- عند المراجعة في الشهر الأول:

جدول (8) توزع درجات قيمة الانف خلال فترة العلاج لدى مجموعتي المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017-2016) بشكوى وردية الوجه عند الزيارة الأولى .

درجات قيمة الأنف عند المراجعة في الشهر الأول تغير			
درجات قيمة الأنف		الايزوترينوثين	دوكسي سيكلين
	غائبة	21 84%	21 84%
	خفيفة	3 12%	1 4%
	متوسطة	1 4%	3 12%

- لم يطرأ أي تغيير على درجات قيمة الأنف لدى مرضى مجموعتي العلاج في مراجعة الشهر الأول.
- عند المراجعة في الشهر الثاني:

جدول (9) توزع درجات قيمة الانف خلال فترة العلاج لدى مجموعتي المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017-2016) بشكوى وردية الوجه عند المراجعة في الشهر الثاني .

درجات قيمة الأنف عند المراجعة في الشهر الثاني تغير			
درجات قيمة الأنف		الايزوترينوثين	دوكسي سيكلين
	غائبة	22 88%	21 84%
	خفيفة	2 8%	4 16%
	متوسطة	1 4%	0 0%

- كان هناك تحسن في درجات قيمة الأنف لدى مرضى مجموعتي العلاج خلال المراجعة في الشهر الثاني:
- بالنسبة لمرضى مجموعة الايزوترينوثين كانت قيمة الأنف غائبة بنسبة 88% وخفيفة بنسبة 8% ومتوسطة بنسبة 4%، أما بالنسبة لمرضى مجموعة الدوكسي سيكلين كانت قيمة الأنف غائبة بنسبة 84% وخفيفة بنسبة 16%.
- وليبيان فيما إذا كانت الفروق السابقة في قيمة الأنف بين نوعي المعالجة دالة إحصائياً قمنا باختبار كاي مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.087 ^a	1	.297
Continuity Correction ^b	.272	1	.602
Likelihood Ratio	1.133	1	.287
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.297$ وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي الفروق السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.

- عند المراجعة في الشهر الثالث:

جدول (10) توزع درجات قيمة الأنف خلال فترة العلاج لدى مجموعتي المرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2016-2017) بشكوى وردية الوجه عند المراجعة في الشهر الثالث.

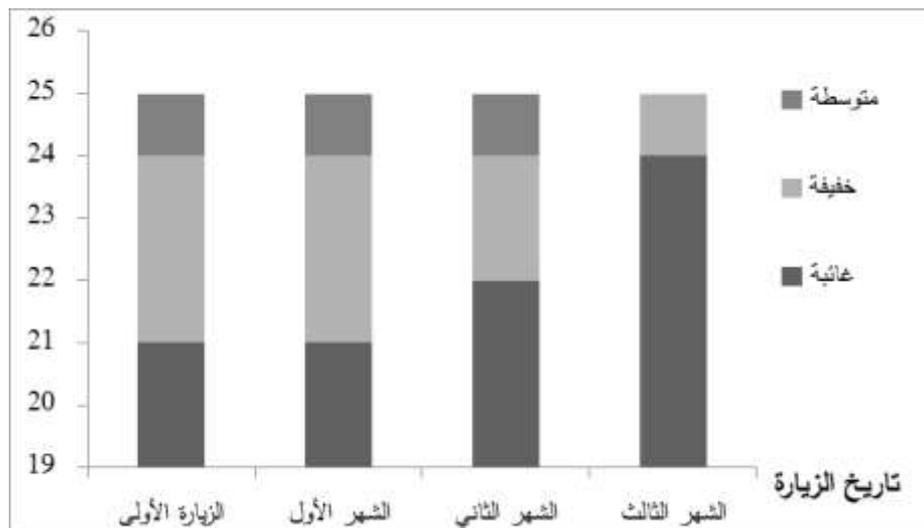
درجات قيمة الأنف في مراجعة الشهر الثالث تغير			
درجات قيمة الأنف	الايزوترينونين		دوكسي سيكلين
	غائبة	24 %96	21 84%
	خفيفة	1 %4	4 16%

- كان هناك تحسن في درجات قيمة الأنف لدى مرضى إحدى مجموعتي العلاج خلال المراجعة في الشهر الثالث:
- بالنسبة لمرضى مجموعة الايزوترينونين كانت قيمة الأنف غائبة بنسبة 96% وخفيفة بنسبة 4% أي انها غابت بشكل كبير، أما بالنسبة لمرضى مجموعة الدوكسي سيكلين كانت قيمة الأنف غائبة بنسبة 84% وخفيفة بنسبة 16% أي لم يطرأ عليها أي تغير بعد المراجعة الثانية.
- وليبيان فيما إذا كانت الفروق السابقة في قيمة الأنف بين نوعي المعالجة دالة إحصائياً قمنا باختبار كاي مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

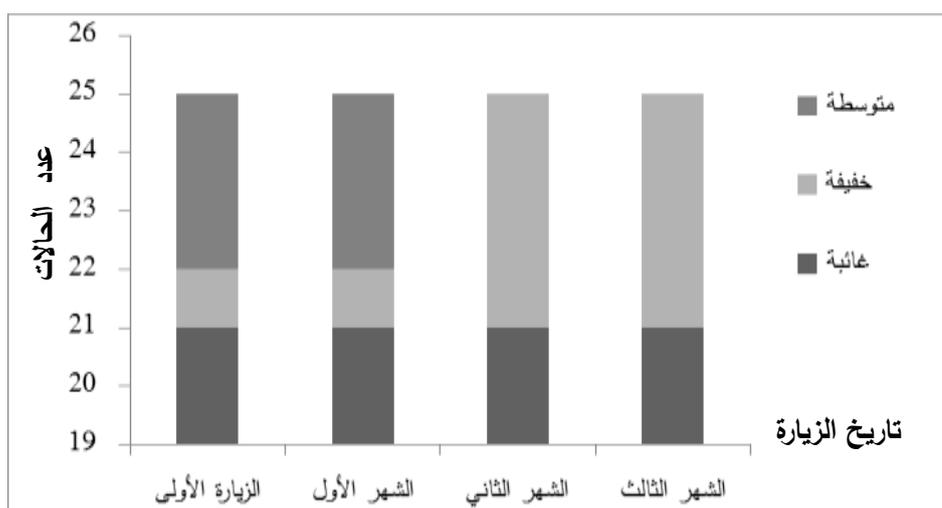
Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.000a	1	.157
Continuity Correction ^b	.889	1	.346
Likelihood Ratio	2.128	1	.145
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.157$ وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي الفروق السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.



الشكل (4) توزع درجات قيمة الأنف خلال فترة العلاج بالايزوترينونين للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2016-2017) بشكوى وردية الوجه .



الشكل (5) توزع درجات فيمة الانف خلال فترة العلاج الدوكسيسيكليين للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017-2016) بشكوى وردية الوجه

• من حيث الآثار الجانبية:

1- الآثار الجانبية العصبية:

جدول (11) توزع الآثار الجانبية العصبية للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017-2016) بشكوى وردية الوجه.

		المعالجة		Total
		الايزوترينونين	الدوكسي سيكلين	
الآثار الجانبية العصبية	لا يوجد	20	25	45
		80%	100%	90%
	صداع	3	0	3
		12%	0%	6%
	صداع و اكتئاب	1	0	1
	4%	0%	2%	
	توتر و صداع	1	0	1
		4%	0%	2%

- من الجدول السابق نلاحظ أن الآثار الجانبية العصبية كانت غائبة لدى مرضى مجموعة العلاج بالدوكسي سيكلين بالكامل، بينما غابت لدى مرضى مجموعة العلاج بالايزوترينونين بنسبة 80% وظهرت لدى بعض المرضى بنسبة 12% صداع و4% صداع واكتئاب و 4% توتر وصداع.

- ولبيان فيما إذا كانت الفروق في الآثار الجانبية العصبية بين مجموعتي العلاج ذات دلالة إحصائية قمنا

باختبار كاي مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	5.556 ^a	3	.135
Likelihood Ratio	7.488	3	.058
Linear-by-Linear Association	4.261	1	.039
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.135$ وهي أكبر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي الفروق السابقة ليست ذات دلالة إحصائية.

2- الآثار الجانبية الجلدية:

جدول (12) توزع الآثار الجانبية الجلدية للمرضى المراجعين عيادة الأمراض الجلدية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية عام (2017-2016) بشكوى وردية الوجه.

الآثار الجانبية العصبية		المعالجة		Total
		الايزوتريتينوين	الدوكسي سيكلين	
لا يوجد		7	25	32
		28%	100%	64 %
	جفاف الشفتين وجفاف العين	16	0	16
جفاف الجلد والشفتين		64%	0 %	32%
		2	0	2
		8%	0%	4%

- من الجدول السابق نلاحظ أن الآثار الجانبية الجلدية كانت غائبة لدى مرضى مجموعة العلاج بالدوكسي سيكلين بالكامل، بينما غابت لدى مرضى مجموعة العلاج بالايزوتريتينوين بنسبة 28% وظهرت لدى بعض المرضى بنسبة 64% جفاف الشفتين وجفاف العين و8% جفاف الجلد والشفتين.

- وليبيان فيما إذا كانت الفروق في الآثار الجانبية العصبية بين مجموعتي العلاج ذات دلالة إحصائية قمنا باختبار كاي مربع كما هو مبين في الجدول التالي:

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	28.125 ^a	2	.000
Likelihood Ratio	35.694	2	.000
Linear-by-Linear Association	24.500	1	.000
N of Valid Cases	50		

- من الجدول السابق نلاحظ أن قيمة $p\text{-value}=0.000$ وهي أصغر من مستوى الدلالة البالغ 0.05% وبالتالي تعتبر الفروق السابقة ذات دلالة إحصائية ونستنتج أن العلاج بالدوكسي سيكلين لايسبب آثار جانبية جلدية أثناء العلاج على خلاف الايزوتريتينوين الذي قد يسبب جفاف الشفتين والعيون وجفاف الجلد.

1-دراسة الفوارق ما بين درجات سلم DLQI على مجموعة العلاج بالإيزوترتينونين.

قبل العلاج 14.6 (تأثير كبير جداً على حياة المريض)

بعد العلاج 2.04 (تأثير صغير على حياة المريض)

بتطبيق اختبار Wilcoxon (non parametric test) لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مرتبطتين

P-value=0.0001 وبالتالي وجود فارق ذو قيمة إحصائية قبل وبعد العلاج .

2-دراسة الفوارق ما بين درجات سلم DLQI على مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين :

قبل العلاج 13.4 (تأثير كبير جداً على حياة المريض)

بعد العلاج 1.8 (تأثير صغير على حياة المريض)

بتطبيق اختبار Wilcoxon (non parametric test) لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مرتبطتين

P-value=0.0001 وبالتالي وجود فارق ذو قيمة إحصائية قبل وبعد العلاج.

تحسنت نوعية الحياة لدى كلا المجموعتين بعد انتهاء مدة العلاج دون وجود فرق دال احصائياً بين مجموعتي

العلاج .

الدراسات المقارنة :

1-في الدراسة المرجعية (Gollnick H et al., 2010) والتي أجريت على 573 مريضاً في مراكز متعددة

في ألمانيا خضعوا لعلاج بالإيزوترتينونين الجهازية بجرعة 0,3مغ /كغ والدوكسيسيكليين بجرعة 100مغ يومياً لأسبوعين ثم 50 مغ يومياً لمدة 3 أشهر، لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين العمر، الجنس، وبين الاستجابة للعلاج لدى كلا المجموعتين، وهذا يتوافق مع الدراسة الحالية من حيث متغيري العمر والجنس ، قبل العلاج بلغ متوسط عدد الحطاطات والبثرات في الدراسة المرجعية عند مرضى مجموعة الدوكسيسيكليين 18 مقابل 18 عند مرضى مجموعة الإيزوترتينونين ، مقارنة بالدراسة الحالية التي بلغ متوسط عدد الحطاطات والبثرات في الدراسة عند مجموعة الدوكسيسيكليين 20 مقابل 24 عند مجموعة الإيزوترتينونين .

2-بالنسبة لسرعة التحسن لوحظ خلال الشهر الأول من العلاج تناقص في متوسط عدد الحطاطات والبثرات

عند مجموعة الإيزوترتينونين بنسبة 64% وبشكل أسرع من مجموعة الدوكسيسيكليين التي بلغت نسبة 40% وهذا يتفق مع الدراسة المرجعية السابقة، كما يتفق مع دراسة (Zuuren et al , 2015)

التي توصلت إلى أن الإيزوترتينونين قد أدى إلى انخفاض عدد الحطاطات والبثرات بنسبة 90% .

مع استمرار العلاج تم الوصول إلى نفس الفعالية لكلا الدوائين دون وجود فرق دال إحصائياً، وهذا يتفق مع

الدراسة السابقة و مع دراسة فالنتين وآخرون (Valentin et al., 2009) التي توصلت إلى أن العلاج بالدوكسيسيكليين قد أدى إلى شفاء الحطاطات والبثور بنسبة تراوحت بين 80% إلى 100%.

3-في الدراسة الحالية حدث تحسن في درجات الحمى بنسبة 72% وشفاء تام عند مرضى مجموعة

الإيزوترتينونين مقابل تحسن في الحالات بنسبة 56% وشفاء تام بنسبة 44% عند مرضى مجموعة الدوكسيسيكليين دون وجود فرق دال إحصائياً بين المجموعتين ، وتتفق هذه النتيجة مع الدراسة السابقة التي توصلت إلى حدوث تحسن بنسبة 68,9% عند مرضى مجموعة الدوكسيسيكليين مقابل 65,9% عند مرضى مجموعة الإيزوترتينونين أيضاً دون وجود فرق دال إحصائياً.

وتتفق مع دراسة (Valentin et al., 2009) التي توصلت إلى أن العلاج بالدوكسيسيكليين قد أدى إلى انخفاض في الحمامي. في نهاية العلاج بنسبة 50%.

بينماتعارض مع دراسة (Van Zuuren et al,2015) التي توصلت إلى أن الإيزوترتينوئين لم يؤدي إلى أي تغييرات أو تحسن في الحمامي .

4-بالنسبة لقيمة الأنف : كان هناك غياب واضح في مجموعة العلاج بالإيزوترتينوئين حيث غابت قيمة الأنف في نهاية العلاج عن جميع المرضى ممن شخّصت لديهم قيمة أنف بدرجات (خفيفة ، متوسطة) ، في حين لم يطرأ أي تطور في حالات غياب قيمة الأنف وفقاً للمعالجة بالدوكسيسيكليين ولكن مع ملاحظة حدوث تحسن في العلاج وذلك في الدراسة الحالية .

وبالتالي كان العلاج بالإيزوترتينوئين أكثر فعالية في علاج قيمة الأنف من الدوكسيسيكليين وهذا يتفق مع الدراسة السابقة التي أكدت وجود تحسن بنسبة 17,1 % عند مرضى مجموعة الإيزوترتينوئين مقابل 16,7 % لدى المتعالجين بالدوكسيسيكليين.

5-الآثار الجانبية: في الدراسة الحالية ظهرت الآثار الجانبية عند 18مريضاً في مجموعة المرضى المطبق لديهم العلاج بالإيزوترتينوئين بنسبة 72% ولم يتم ملاحظة أية آثار جانبية للمرضى المعالجين بالدوكسيسيكليين ، وتتفق النتيجة مع الدراسة السابقة حيث كانت الآثار الجانبية أعلى عند مرضى مجموعة الإيزوترتينوئين بنسبة 33% مقابل 25% من مرضى مجموعة الدوكسيسيكليين ، كما تتفق مع دراسة (Van Zuuren et al,2015) التي توصلت إلى أن الآثار الجانبية لدى مجموعة الإيزوترتينوئين قد بلغت 69,4%.

6-نوعية الحياة :توصلت الدراسة الحالية إلى وجود تأثير هام على نوعية الحياة لدى مرضى مجموعة الإيزوترتينوئين حيث بلغت نسبة التأثير قبل العلاج 14.6 (تأثير كبير جداً على حياة المريض) أما بعد العلاج فقد بلغت نسبة التأثير على نوعية الحياة 2.04 (تأثير صغير على حياة المريض) بالنسبة لمجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين بلغت نسبة التأثير قبل العلاج 13.4 (تأثير كبير جداً على حياة المريض) أما بعد العلاج فقد بلغت 1.8 (تأثير صغير على حياة المريض) مع وجود فرق دال إحصائياً لكلا المجموعتين قبل وبعد المعالجة ، ولم تتناول الدراسة السابقة تأثير المرض على نوعية حياة المرضى .

الاستنتاجات والتوصيات:

• أظهرت نتائج الدراسة أن علاج الوريدية من النمطين الثاني (الحطاطي البثري) والثالث(نمط قيمة الأنف) بالإيزوترتينوئين ذو فعالية مشابهة للعلاج بالدوكسيسيكليين، والفرق التي ظهرت بين طريقتي العلاج ليست ذات دلالة إحصائية.

• كانت الآثار الجانبية عند المرضى المعالجين بالإيزوترتينوئين أكثر من تلك التي ظهرت عند المرضى المعالجين بالدوكسيسيكليين.

• أظهرت الدراسة تحسناً في نوعية الحياة لدى مرضى عينة الدراسة في مجموعتي العلاج دون وجود فروق دالة إحصائية بين المجموعتين.

• التوصيات :

• إجراء دراسات على مجموعات أكبر من المرضى لتأكيد النتائج التي توصلنا إليها.

- وإجراء دراسات أخرى للمقارنة بين فعالية الأدوية الجهازية (الدوكسيسيكليين والايذوتريتينوئين) والأدوية الموضعية المستخدمة لعلاج الوردية .
- العلاج بالدوكسيسيكليين لأنه يملك فعالية مشابهة للايذوتريتينوئين وآثاره الجانبية أقل .
- المرضى المصابين بفيمة الأنف يوصى بالبدء بالعلاج بالايذوتريتينوئين بسبب عدم فعالية العلاج بالدوكسيسيكليين كما وجدنا في دراستنا الحالية.

المراجع:

- (1) VAN ZUUREN et al *systematic review of rosacea treatments*. J Am Acad dermatol 2007 ;56:107_115.
- 2) GALLO RL et al, *Standard classification pathophysiology of rosacea: The 2017 , update by the National Rosacea Society , Expert Committee*. JAAD . 2018 Jan;78(1):148-155
- (3) FDA OKs New Cream for Facial Rosacea in Adults. Medscape - Jan 19, 2017:
- (4) ALLISON P WEINKLE,1 VLADYSLAVA DOKTOR,2 and Jason Emer . *Update on the management of rosacea*. pubmed. may 2015.159-177
- (5) THIBAUT , OTHERS. *Topical Treatment of Rosacea with Ivermectin Inhibits Gene Expression of Cathelicidin Innate Immune Mediators, LL-37 and KLK5, in Reconstructed and Ex Vivo Skin Models*. pubmed .2017 Feb 27.213-225.
- (6) HOFMANN MA . OTHERS.A. *case report of combination treatment with potassium-titanyl phosphate laser and brimonidine topical gel in erythematotelangiectatic rosacea*. pubmed. 2017 Jan 31.(4).222-224
- (7) LEE JB . OTHERS. *Light-emitting diodes downregulate cathelicidin, kallikrein and toll-like receptor 2 expressions in keratinocytes and rosacea-like mouse skin*. Pubmed. . 2016 Dec;25(12):956-961
- (8) WILKIN J1, DAHL M, DETMAR M . *others Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea*. J Am Acad Dermatol. 2004 Jun;50(6):907-12
- (9) ZHANG W . *other The dermatology life quality index (DLQI) and the hospital anxiety and depression (HADS) in Chinese rosacea patients*. pubmed . 2018 Apr;23(4):369-374.
- (10) FRANC, C . *other, Rosacea, the new england journal of medicine* , 2005,793-803.