



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين فعالية العلاج الفموي بالإفرمكتين مقابل الدوكسيسيكليين في علاج
الوردية الحطاطية البثرية

**Comparative Study between The Efficacy of oral ivermectin versus
doxycycline in the Treatment of papulopustular rosacea**

بحث علمي أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق

لنيل شهادة الدراسات العليا في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية

إشراف

برئاسة

م.د. نعمات الصغير

أ.م.د. كندة الشوّ

إعداد

د. رزان وسوف

2023-2022

شكر وتقدير

أخص بالشكر الجزيل والعرفان كل من أشعل شمعة في دروب عملنا وكل من وقف على المنابر وأعطى

حصيلة فكره لينير عقولنا فوجب علينا شكرهم ونحن نخطو خطواتنا الأولى في غمار الحياة

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في قسم الأمراض الجلدية والزهرية .

الشكر المخصوص للأستاذة الدكتورة نعمات الصغير التي أشرفت على هذا البحث.

والشكر للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمناقشة هذا البحث .

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي والكادر التمريضي والجهاز الفني والإداري في هيئة مستشفى الأمراض الجلدية

والزهرية في دمشق.

والشكر الكبير لعائلتي السند والداعم في كل شيء .

تصريح خطي

أنا الموقعة أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها، نصاً أو مضموناً، خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية أو غيرها).
- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة مقتبس من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

رزان وسوف

فهرس المحتويات

الصفحة	العنوان
1	الملخص
3	الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث
3	1- المقدمة
4	2- هدف البحث
4	3- السؤال البحثي
4	4- الفرضية البحثية
4	5- أهمية البحث
4	6- محدوديات البحث
5	7- الدراسات المرجعية
5	8- منهج البحث
6	الجزء الأول: أدبيات البحث
6	الفصل الأول: الوردية
6	1- التعريف
6	2- الوبائيات
7	3- الفيزيولوجيا المرضية
7	3-1- الوراثة
7	3-2- المناعة
8	3-3- المتعضيات المجهرية
9	3-4- اضطراب التنظيم الوعائي العصبي
10	3-5- العوامل البيئية
11	3-6- اضطراب وظيفة الحاجز الجلدي
12	4- التظاهرات السريرية والتشخيص
13	4-1- المظاهر التشخيصية
14	4-2- المظاهر الكبرى
15	4-3- المظاهر الصغرى
15	4-4- التظاهرات العينية
16	5- تصنيف شدة الوردية
18	6- العوامل المحرصة للوردية
19	7- التشريح المرضي للوردية
19	8- التشخيص التفريقي للوردية
19	8-1- التشخيص التفريقي للوردية الحمامية مع توسع الشعريات
20	8-2- التشخيص التفريقي للوردية الحطاطية البثرية
21	8-3- التشخيص التفريقي للقيمة
21	8-4- التشخيص التفريقي للوردية العينية

22	9- المعالجة
22	أولاً: توصيات العناية بالجلد
22	ثانياً: المعالجة الدوائية
23	9-1- علاج الوردية الحمامية مع توسع الشعريات
26	9-2- علاج الوردية الحطاطية البثرية
26	9-2-1- المعالجات الموضعية
29	9-2-2- المعالجات الجهازية
29	9-2-2-1- التتراسكلينات الفموية
30	الدوكسيسيكليين
32	9-2-2-2- الماكروليدات الفموية
32	9-2-2-3- الإيزوتريتينونين الفموي
33	9-2-2-4- الإفركمكتين الفموي
35	9-2-2-5- علاجات أخرى
37	9-3- علاج الفيمة
37	9-4- علاج الوردية العينية
38	10- اضطرابات ذات علاقة بالوردية
38	10-1- الوردية الحبيبية
39	10-2- الوردية المحرّضة بالسيتيرونيدات
40	10-3- الوردية الخاطفة
41	10-4- متلازمة موربيان
42	10-5- التهاب الجلد حول الفوهات
43	10-6- الحبيوم الوجهي العقيم مجهول السبب
44	11- الاختلاطات والإمراضيات المرافقة
45	12- الإنذار
47	الجزء الثاني: منهج البحث
47	الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد
55	الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية
82	الجزء الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية
90	الجزء الرابع: مناقشة النتائج
93	صور بعض مرضى الدراسة
94	الخلاصة
95	المقترحات
95	التوصيات
96	المراجع
109	Abstract

قائمة الأشكال

الرقم	محتوى الشكل	الصفحة
1	الآليات المرضية الرئيسية للوردية	12
2	مظاهر الوردية: قيمة الأنف	14
3	مظاهر الوردية: الحمamy الوجهية	14
4	مظاهر الوردية: الآفات الالتهابية للوردية من حطاطات وبثرات	14
5	مظاهر الوردية: توسع شعريات الذقن	14
6	الوردية العينية: توسع شعريات حواف الأجفان مع تراكم جلبة عسلية	15
7	الوردية العينية: حببيوم على الجفن السفلي نتيجة سوء وظيفة غدد ميبوميوس	15
8	وردية حببيومية: الحطاطات واللويحات والحمamy على الوجه	39
9	الذأب الدخني الوجهي المنتشر: حطاطات حمامية تتجمع لتشكيل لويحة في المنطقة حول العين	39
10	وردية محرّضة بالسيتروئيدات: درجة خفيفة عند أنثى بالغ، حطاطات حمامية وبثرات على مركز الوجه	40
11	التهاب شديد وبثرات في الوردية الخاطفة	41
12	وذمة الوجه الصلبة: تورم قاسٍ للقسم العلوي من الوجه و نلاحظ التجاعيد تحت العينين التي تشير لوجود وذمة	42
13	التهاب الجلد حول الفوهات: حطاطات وبثرات بحجم رأس الدبوس وحيدة الشكل بالإضافة للطخات حمامية عليها وسوف رقيقة حول الأنف والفم	43
14	الحببيوم الوجهي العقيم مجهول السبب	44
15	توزع عينة الدراسة وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج	56
16	متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج	57
17	التوزع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج	58
18	المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج	59
19	المتوسط الحسابي لعدد البثرات في الزيارة البئية وفقاً لمجموعتي العلاج	60
20	التوزع النسبي لشدة الحمamy في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج	62
21	التوزع النسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج	63
22	المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الأولى	64
23	المتوسط الحسابي لعدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الأولى	65
24	التوزع النسبي لشدة الحمamy وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الأولى	66

25	التوزع النسبي لشدة توسع الشعريات وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الأولى	67
26	المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الثانية	68
27	المتوسط الحسابي لعدد البثرات وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الثانية	69
28	التوزع النسبي لشدة الحمamy وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الثانية	71
29	التوزع النسبي لشدة توسع الشعريات وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الثانية	72
30	متوسط عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج	73
31	متوسط عدد البثرات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج	75
32	التوزع النسبي لشدة الحمamy خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج	76
33	التوزع النسبي لتوسع الشعريات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج	78
34	التوزع النسبي لتقييم الاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج	79
35	التوزع النسبي للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج	80
36	التوزع النسبي للآثار الجانبية في مجموعة الدوكسيسيكليين	81

قائمة الجداول

الرقم	محتوى الجدول	الصفحة
1	المظاهر التشخيصية والكبرى والثانوية للوردية	13
2	آلية عمل التتراسيكلينات وارتباطها مع الآلية المرضية للوردية	29
3	الليزر والضوء في علاج الوردية	36
4	معدل شدة الوردية Rosacea Severity Rating	49
5	مشعرات الاستجابة وفترات المراقبة	52
6	الآثار الجانبية عند مرضى مجموعة الإفركتين	52
7	الآثار الجانبية عند مرضى مجموعة الدوكسيسيكليين	52
8	توزيع عينة الدراسة في المجموعتين وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج	56
9	المتوسط والانحراف المعياري لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج	57
10	التوزيع التكراري والنسبي للجنس وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات الجنس وفقاً لنوع العلاج	58
11	المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد الحطاطات في الزيارة البدئية وفقاً لنوع العلاج	59
12	المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد البثرات في الزيارة البدئية وفقاً لنوع العلاج	60
13	التوزيع التكراري والنسبي لشدة الحمى في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة الحمى في الزيارة البدئية وفقاً لنوع العلاج	61
14	التوزيع التكراري والنسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة توسع الشعريات في الزيارة البدئية وفقاً لنوع العلاج	62
15	المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد الحطاطات في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج	63
16	المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد البثرات في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج	64
17	التوزيع التكراري والنسبي لشدة الحمى في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة الحمى في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج	65
18	التوزيع التكراري والنسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة توسع الشعريات في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج	66

19	المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد الحطاطات في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج	68
20	المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد البثرات في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج	69
21	التوزيع التكراري والنسبي لشدة الحمى في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة الحمى في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج	70
22	التوزيع التكراري والنسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة توسع الشعريات في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج	71
23	المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج	72
24	المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد البثرات خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج	74
25	التوزيع التكراري والنسبي لشدة الحمى خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة شدة الحمى خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج	75
26	التوزيع التكراري والنسبي لتوسع الشعريات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج	77
27	التوزيع التكراري والنسبي لتقييم الاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات تقييم الاستجابة وفقاً لنوع العلاج	78
28	التوزيع التكراري والنسبي للنكس في مجموعة الدوكسيسيكليين	79
29	التوزيع التكراري والنسبي للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات الآثار الجانبية وفقاً لنوع العلاج	80
30	مقارنة مع دراسة Dhaher	82
31	مقارنة مع دراسة Salem	84
32	مقارنة مع دراسة Morel	86
33	المقارنة مع دراسة Del Rosso	88

الملخص

مقدمة البحث:

الوردية مرض جلدي التهابي مزمن يصيب الوجه بشكل رئيسي ويؤثر في نوعية الحياة. آلية المرض غير معروفة بدقة ولا يزال العلاج غير مرضي في بعض الأحيان. يستهدف الإفركمكتين سوس الدويدية الجريبية الذي له دور في الأمراض، فيكون بذلك خياراً علاجياً متوفراً وهو آمن ورخيص الثمن.

هدف البحث:

تقييم فعالية العلاج الفموي بالإفركمكتين مقارنةً بالدوكسيسيسكلين في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

طريقة البحث:

تجربة سريرية عشوائية غير معماة. شملت 40 مريضاً توزعوا كالاتي:
المجموعة الأولى: 20 مريضاً عُولجوا بأقراص الإفركمكتين الفموي بجرعة 0,2 ملغ/كغ و أُعيدت بعد أسبوع.
المجموعة الثانية: 20 مريضاً عُولجوا بكبسولات الدوكسيسيسكلين الفموي بجرعة 100 ملغ يومياً لمدة شهر.

مع تطبيق واقٍ شمسي عامل حمايته 30 أو أكثر لكلتا المجموعتين.
قُيِّمت الفعالية العلاجية من خلال المشعرات الأربعة السريرية الرئيسية للوردية (حطاطات، بثرات، حمامى، توسع الشعريات) و قُسمت الاستجابة في نهاية مدة العلاج إلى ممتازة ، جيدة ، متوسطة ، سيئة ، بالإضافة لتقييم الآثار الجانبية.

النتائج:

كان الدوكسيسيسكلين فعالاً في علاج الوردية الحطاطية البثرية حيث ظهر التحسن في مشعر شدة الوردية بحسب عدد الحطاطات وعدد البثرات وكذلك شدة الحمامى في نهاية العلاج. في حين لم يكن الإفركمكتين فعالاً في علاج الوردية الحطاطية البثرية حيث لم يظهر التحسن في مشعر شدة الوردية

بحسب عدد الحطاطات وعدد البثرات و شدة الحمى في نهاية العلاج. و لم يكن أي من الدواءين فعالاً في علاج توسع الشعريات.

التأثيرات الجانبية كانت جيدة التحمل ولم ينسحب على أثرها أي مريض حيث أدى الدوكسيسيكليين إلى إحداث الغثيان و الانزعاج الهضمي والألم البطني في حين لم يحدث الإفركتين أي تأثير جانبي. حقق الدوكسيسيكليين استجابة جيدة (تحسن 3 متغيرات على الأقل) عند 40% واستجابة متوسطة (تحسن متغيرين على الأقل) عند 60% من المرضى في حين حقق الإفركتين استجابة سيئة (تحسن متغير واحد فقط، أو عدم تحسن الآفات بعد العلاج) عند 100% من المرضى.

الاستنتاج:

لا يعد الإفركتين الفموي جيد الفعالية في علاج الوردية الحطاطية البثرية مقارنة مع الدوكسيسيكليين الفموي.

الكلمات المفتاحية: الوردية ، الإفركتين ، الدوكسيسيكليين.

الجزء التمهيدى: الإطار العام للبحث

1- المقدمة Introduction :

الوردية (Rosacea) مرض جلدي التهابي مزمن يصيب بشكل رئيسي الثلث المركزي من الوجه كما يصيب العينين.⁽¹⁾

تقدر نسبة انتشار الوردية ب 5,5% من عدد السكان البالغين.⁽²⁾

تبدأ الوردية غالباً عند أعمار تتراوح بين 30 - 50 سنة لكنها قد تحدث في أي عمر.⁽³⁾

تصيب النساء بشكل أشيع من الرجال وخاصةً الأفراد ذوي البشرة الفاتحة الحساسة للشمس.⁽³⁾

تتظاهر الوردية سريرياً بنوبات ناكسة من التوهج ، الحمamy المستمرة، الحطاطات، البثرات وتوسع

الشعريات، إضافةً إلى تغيرات مميزة تصيب الأنف بشكل أساسي تسمى التغيرات الفيمية.⁽¹⁾

يمكن للوردية أن تسبب الإحراج الاجتماعي، القلق، قلة الثقة بالنفس والاكنتاب ولها تأثير سلبي في نوعية حياة الفرد.^(4,5)

تلعب عدة عوامل دوراً في آليتها الإراضية كالعوامل الوراثية، الالتهابية، البيئية، الوعائية والعضويات

الدقيقة كالويدية الجريية، لكن يبقى السبب الدقيق لحدوثها غير معروف.⁽⁶⁾

ولأن أسباب المرض وآليته غير مفهومة إلى الآن فلا يزال العلاج غير مرضٍ في أغلب الأحيان.⁽⁷⁾

عبر التاريخ الطويل لهذا المرض جربت عدة علاجات لتدبيره يأتي على رأسها الدوكسيسيكليين⁽⁸⁾ و

البحث جارٍ عن علاجات أكثر نجاعة وأفضل تحملاً وضمن هذا السياق يندرج بحثنا الذي قمنا به في

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية.

2 - هدف البحث Objective :

تقييم فعالية الإفرمكتين الفموي بجرعة 0,2 ملغ/كغ في علاج الوردية الحطاطية البثرية وذلك بمقارنته مع الدوكسيسيكليين الفموي بجرعة 100 ملغ مع تحديد التأثيرات الجانبية ومدى تحمل المرضى وتقييم النكس لكلا العلاجين.

3 - السؤال البحثي The Research Question :

هل يعتبر الإفرمكتين الفموي بجرعة 0,2 ملغ/كغ فعالاً ، وهل هو آمن في علاج الوردية الحطاطية البثرية بالمقارنة مع الدوكسيسيكليين الفموي بجرعة 100 ملغ ؟

4 - الفرضية البحثية The Research Hypothesis :

- **فرضية العدم:** يعدّ الإفرمكتين مماثلاً بالفعالية للدوكسيسيكليين في علاج الوردية الحطاطية البثرية أي لا يوجد فروق مهمة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.
- **الفرضية البديلة:** لا يعدّ الإفرمكتين مماثلاً بالفعالية للدوكسيسيكليين في علاج الوردية الحطاطية البثرية أي يوجد فروق مهمة إحصائياً بين الدوائين بالنسبة للفعالية العلاجية.

5 - أهمية البحث Importance of This Research :

تنوّعت علاجات هذا المرض لكننا بحاجة إيجاد بدائل علاجية أخرى متوافرة وفعالة وذات تكلفة محدودة وتأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج وردية الوجه إضافةً إلى أنّه توجد تقارير قليلة عن علاج الوردية بالإفرمكتين الفموي ولا توجد دراسات تقارن بينه وبين الدوكسيسيكليين.

6 - محدوديات البحث Limitations of This Research :

1- قصر مدّة الدراسة.

2- كانت الدراسة وحيدة المركز.

3- صغر حجم العينة.

7- الدراسات المرجعية: (التفصيل في الصفحة 82)

المؤلفون	مكان الدراسة وسنة النشر	المجلة	أهم النتائج
DelRosso و زملاؤه [8]	أمريكا سنة 2008	Journal of Drugs in Dermatology	كان الدوكسيسيسكلين فعالاً في إنقاص عدد الآفات الالتهابية ومشعر شدة الحمamy في نهاية العلاج وذلك بجرعة يومية 100 ملغ لمدة شهر.
Dhafer و زميلته [9]	العراق سنة 2018	Iranian journal of Dermatology	كان الإفركمكتين الفموي فعالاً في إنقاص عدد الآفات الالتهابية وحقق استجابة ممتازة عند 62% من المرضى في نهاية العلاج وذلك بجرعة أسبوعية 0,2 ملغ/كغ بمعدل 3 جرعات.
Salem وزملاؤها [10]	مصر سنة 2012	International Journal of Infectious Diseases	كان الإفركمكتين الفموي فعالاً في إنقاص كثافة سوس الدويدية و تحسن الآفات الالتهابية حيث أدى لحدوث الشفاء التام بنسبة 45% و تحسن ملحوظ بنسبة 33.3% ولم يحدث تحسن أبداً عند 21.7% وذلك بمعدل جرعة 0,2 ملغ/كغ وتعاد بعد أسبوع.
Morel وزملاؤه [11]	إسبانيا سنة 2017	Journal of the American Academy of Dermatology	كان الإفركمكتين الفموي فعالاً حيث نجح العلاج بنسبة 83,3% وذلك بمعدل جرعة واحدة 0,2 ملغ/كغ.

8- منهج البحث:

مكان الدراسة وعام الدراسة : تمت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق .

هذه الدراسة على مدى عام (2022-2023).

تصميم الدراسة: دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معمة.

الجزء الأول: أدبيات البحث

الفصل الأول : الوردية Rosacea

1- التعريف:

مرض جلدي مزمن يصيب المناطق البارزة من الوجه، ويتميز بتوهج متكرر، حمى ثابتة وتوسع شعريات، إضافة إلى تظاهرات أخرى تتضمن تورم وحطاطات وبثرات. (12,13)

غالباً ما يكون التوهج والحمى أول علامات المرض في الأعمار الصغيرة، بينما يشكل توسع الشعريات أول آفات الوردية في الأعمار الكبيرة. (14)

توجد لدى أكثر من نصف مرضى الوردية أعراض عينية منها: الجفاف والإحساس بوجود جسم أجنبي ورهاب الضياء والتهاب ملتحمة والتهاب أجفان، ونادراً التهاب قرنية. (15)

غالباً ما يحرّض توضع الوردية في منتصف الوجه أعراضاً نفسية شديدة عند المرضى مثل التقييم الذاتي الضعيف ومشاكل في معايشة الآخرين، إضافة إلى تغيرات في طريقة تفكير المريض وأحاسيسه وانخفاض جودة الحياة لديه. (4,5)

2- الوبائيات:

قدّر انتشار الوردية عالمياً في دراسة منهجية حديثة systematic review بـ 5,5% عند البالغين. (2)

تبدأ الوردية غالباً عند أعمار تتراوح بين 30-50 سنة لكنها قد تحدث في أيّ عمر. (3)

تصيب النساء بشكل أشيع من الرجال وخاصةً الأفراد ذوي البشرة الفاتحة الحساسة للشمس. (3)

3- الفيزيولوجيا المرضية:

تتضمن الفيزيولوجيا المرضية للوردية عدة عوامل :

3-1- الوراثة:

إنَّ الأفراد الذين لديهم قصة عائلية للإصابة بالوردية أكثر عرضةً للإصابة بهذا الاضطراب.⁽¹⁶⁾

3-2- المناعة :

أُقترح وجود خلل في المناعة البدئية (innate immunity) والمناعة التكيفية (adaptive immunity) عند مرضى الوردية.

بالنسبة للمناعة البدئية:

وُجد لدى مرضى الوردية زيادة في إنتاج cathelicidins (LL-37) والخلايا البدئية وأيضاً زيادة في التعبير عن Toll-like receptor (TLR2) و matrix metalloproteinases (MMPs)⁽¹⁷⁾، حيث:

- LL-37: ببتيد مضاد للجراثيم ، يُفرز من الخلايا الكيراتينية والالتهابية، يتشكل عن طريق شطر الكايلسيدين بواسطة الكالكيرين 5 (kallikrein 5) والبروتيناز 3 (proteinase 3). يؤدي إلى نزع تحبب الخلايا الالتهابية وتحرر السيتوكينات.⁽¹⁸⁾

- Toll-like receptor (TLR2): تتفعّل بالمحرّضات البيئية مؤديةً لإطلاق الكالكيرين 5 من الخلايا الكيراتينية وبالتالي زيادة إنتاج cathelicidin.⁽¹⁹⁾

- الخلايا البدئية: تعدّ مصدراً مهماً لل cathelicidin، كما أنّ LL-37 يؤدي لتفعيلها وإطلاق الوسائط الالتهابية والبروتينات منها مما يساهم في حدوث التليّف و الاستحداث الوعائي.⁽²⁰⁾

أما بالنسبة للمناعة التكيفية :

أظهر التحليل النسيجي وجود خلايا T cell ($CD4^+$ وبنسبة أقل $CD8^+$) في الجلد المصاب مع سيطرة لخلايا TH1 و TH17 وارتفاع سيتوكينات كل منهما (TNF, $INF\gamma$, IL-17 , IL-22).⁽²¹⁾

تحرّض خلايا TH17 عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) فتساهم في الاستحداث الوعائي في الوردية.⁽²¹⁾

3-3- المتعضيات المجهرية Microorganisms :

أُعتبرت بعض المتعضيات منبهاتٍ لحدوث الالتهاب الجلدي عند مرضى الوردية، وتشمل:

- سوس الدويدية Demodex mites: تسكن الوحدة الجريبية الزهمية للإنسان بشكل لا عرضي بنسبة انتشار 100% ، يُعتقد أنها تلعب دوراً ممرضاً عندما تخترق الأدمة و تتكاثر بتضاعف كبير، تقاس كثافتها (Dd: Demodex density) عبر خزعة سطح الجلد القياسية وتعد غير طبيعية عندما تكون أكثر من 5 / سم².⁽²²⁾

أُكتشف سوس الدويدية (كل من الدويدية الصغيرة Demodex brevis والدويدية الجريبية Demodex folliculorum) بأعداد أكبر عند مرضى الوردية عبر خزعة سطح الجلد.^(22,23) وفي حين أنه لم يؤكد دورها في الحمى⁽²³⁾ إلا أنها منتشرة خصوصاً عند مرضى النمط الحطاطي البثري ومرضى الفيمة.⁽²⁴⁾

أُقترح بأن الدويدية تزيد من وجود البروتيازات في المنطقة مما يؤدي لتبدل الاستجابة المناعية البدئية في الجلد.⁽²⁵⁾ كما أن الكيتين المتحرر منها ينبه TLR2 مما يحرض استجابة مناعية.⁽²⁶⁾

يستضيف سوس الدويدية جرثومة Bascillus oleronius سلبية الغرام التي يحرض مستضدها البروتيني الالتهاب أيضاً لدى مرضى الوردية الحطاطية البثرية.⁽²⁷⁾ حرّضت العصيات السابقة تكاثر الخلايا وحيدة النواة في الدم المحيط بالآفات لدى 73% من مرضى الوردية الحطاطية البثرية مقارنة بـ 29% من الشواهد.⁽²⁷⁾

- الملوية البوابية Helicobacter pylori : العلاقة بين خمج الملوية البوابية والوردية محض جدل حيث:

أظهرت دراسة حالة_شاهد أن معدل الخمج بالملوية البوابية عند مرضى الوردية مشابه لمجموعة الشاهد الأصحاء. (28)

وفي المقابل، أظهرت دراسة حالة-شاهد أخرى انتشاراً أعلى بشكل هام لخمج الملوية البوابية في مجموعة مرضى الوردية مقارنةً مع مجموعة الشاهد المماثلة من حيث العمر والجنس، ورُبطت الوردية مع التهاب المعدة خاصة الذي يتضمن مخاطية غار المعدة. (29)

رغم النتائج المتضاربة للأبحاث، توجد آليات تفسر الارتباط بين المرضين، فالوردية مرض التهابي متواسط مناعياً يتظاهر عادةً بالتوهج، وقد يحرض الخمج بالملوية الالتهاب والتوهج نتيجة تحرر منتجات لها تأثير على الحركية الوعائية مثل الأكسيد النتروجيني nitric oxide المحرض للتوسع الوعائي والالتهاب والاستجابة السامة الخلوية. (30)

ومن جهة أخرى ، توجد علاقة مهمة بين الخمج المعدي بالملوية البوابية وفرط غاسترين الدم (31) و يعتبر الغاسترين محرّضاً داخلي المنشأ للتوهج. (32)

- جراثيم أخرى: ربطت بعض الدراسات بين الوردية والعنقوديات البشروية (Staphylococcus epidermidis) (33) وجراثيم الأمعاء الدقيقة (34).

3-4- اضطراب التنظيم الوعائي العصبي:

تشير العديد من تظاهرات الوردية كالحمامى وتوسع الشعريات والتوهج إلى الدور المهم الذي يلعبه الجهاز الوعائي في الأمراض، إذ لوحظ زيادة تدفق الدم في الآفات الجلدية. (35)

وجدت الدراسات النسيجية للآفات الجلدية تعبيراً زائداً عن عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) ، CD31، واسم البطانة اللفاوية Podoplanin ، مما يعني تحفيزاً زائداً لخلايا البطانة الوعائية ويعاني مرضى الوردية بما فيها النمط الأول من إحساس بالخوخ والحرق، كما يظهرون عتبة منخفضة للألم

والإحساس بالحرارة.⁽³⁶⁾

ويتم تنبيه النهايات العصبية الجلدية المعبرة عن المستقبل العابر للقنوات الشاردية (TRPV) عبر منبهات

معينة كالكحول والحرارة، مما يؤدي إلى اضطراب حس وتوهج وحامى.⁽³⁷⁾

وبذلك يؤدي النشاط المرتفع لـ TRPV في الجلد لما يسمى بالالتهاب العصبي (استجابة التهابية محرضة

بالأعصاب الحسية والوسائط العصبية المحررة) وينتج عنه توسع وعائي، تسرب البروتينات من البلازما،

وتوظيف المزيد من الخلايا الالتهابية.⁽³⁷⁾

3-5-العوامل البيئية:

الأشعة فوق البنفسجية : تعدّ محرّضاً عند مرضى الوردية عبر تحريض الشدّة في الشبكة السيتوبلاسمية

الداخلية وزيادة التعبير عن عامل النسخ الرابع المُفعّل وTLR2، كما تحرّض UVA التعبير عن

metalloproteinases (MMPs) وتحرّض UVB التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي وعامل

نمو الأرومات الليفية.^(38,39)

ROS : لدى مرضى الوردية مستويات أعلى من أنواع الأكسجين التفاعلية ROS مما يسهم في الاستجابة

الالتهابية.^(38,39)

الأدوية : تعدّ الستيروئيدات القشرية ومثبطات مستقبل عامل النمو البشري EGFR أشيع الأدوية التي

قد تحرض الوردية أو تزيدها أو تحرض التهاب الجلد الشبيه بالوردية.⁽⁴⁰⁾

الكافئين : وجدت إحدى الدراسات علاقة عكسية بين الوارد من الكافئين والوردية بينما لم يكن لاستهلاك

المشروبات منزوعة الكافئين أي تأثير وقائي عليها.⁽⁴¹⁾

التدخين : يعدّ التدخين عامل خطر للوردية وينتشر نمط الوردية (الحامى-توسع الشعريات) بنسبة أعلى

عند المدخنين النشطين.⁽⁴²⁾

الكحول : وجدت إحدى الدراسات التحليلية أن زيادة استهلاك الكحول مرتبط مع زيادة عامة بخطر الوردية، والأكثر خطراً للوردية النبيذ الأبيض و liquor. (43)

البدانة : أجريت دراسة حشدية في 2017 أولى من نوعها لدراسة الارتباط بين البدانة وخطر حدوث الوردية وأظهرت أن البدانة تزيد خطر الوردية. (44)

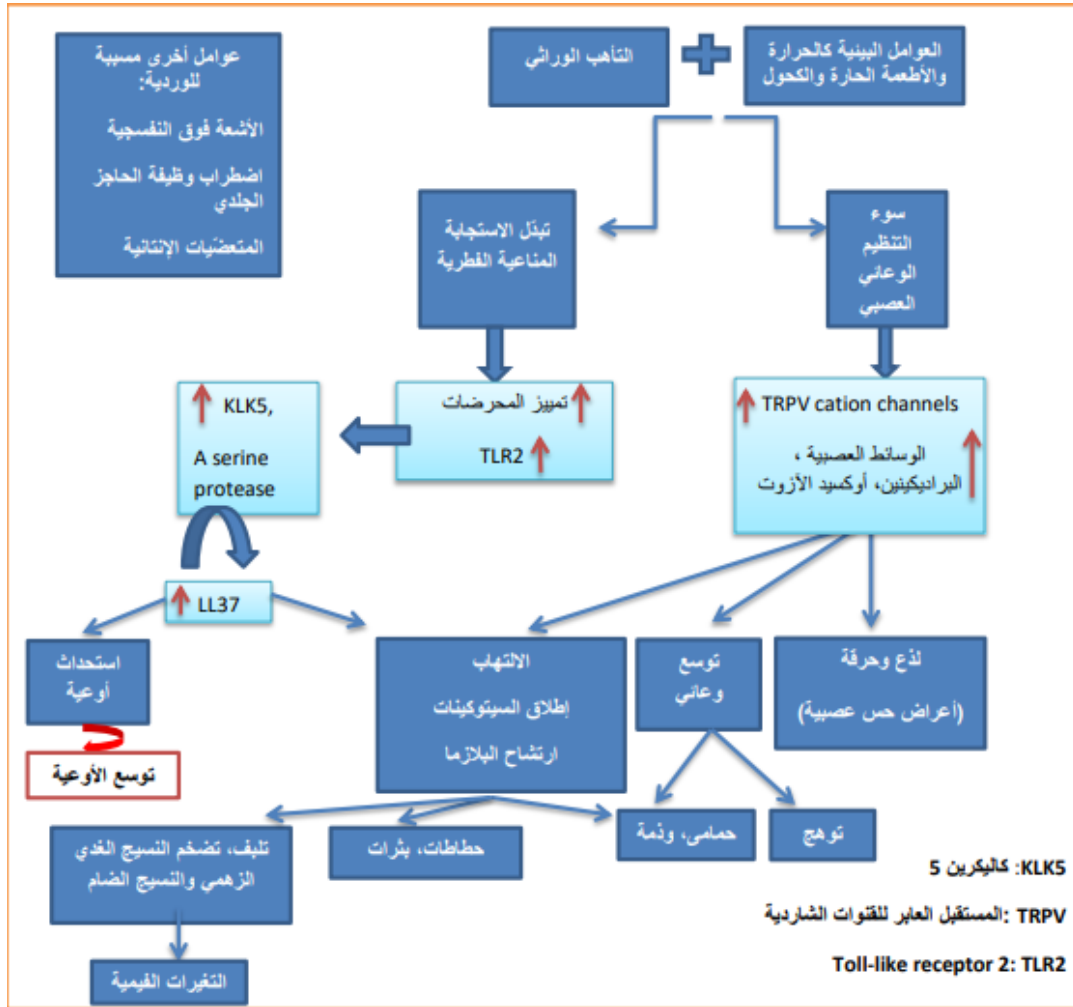
أظهرت الدراسة أن كسب الوزن في بداية مرحلة البلوغ وزيادة البدانة المركزية يزيد خطر الوردية، والارتباط بينهما متماثل حتى في مجموعات مختلفة من حيث سوابق التدخين واستهلاك الكحول والنشاط الفيزيائي، مما يدل على وجود أثر معزول للبدانة في الوردية. (44,45)

3-6- : اضطراب وظيفة الحاجز الجلدي:

يعاني مرضى الوردية من جفاف جلد الوجه ، كما تؤكد الدراسات انخفاض عتبة تهيج الجلد. (46)

يوجد لدى مرضى النمطين الأول والثاني من الوردية زيادة في خسارة الماء عبر البشرة ، والذي يعد مؤشراً على خلل وظيفة الحاجز الجلدي، ويقترح أن هذا الخلل في الطبقة القرنية يسمح للمحسسات باختراق الجلد. (47)

و يوضح الشكل (1) الآليات المرضية الرئيسية للوردية.



الشكل (1): الآليات المرضية الرئيسية للوردية (37)

4- التظاهرات السريرية و التشخيص:

صُنِفَت الوردية في عام 2002 إلى أربعة تحت-أنماط: (48)

- الوردية الحمامية مع توسع شعريات Erythematotelangiectatic

- الوردية الحطاطية البثرية papulopustular

- الغيمة phymatous

- الوردية العينية ocular.

دعمت اللجنة العالمية للوردية ROSCO في عام 2017 الانتقال من تصنيف الوردية إلى تحت-أنماط إلى تشخيصها بالاعتماد على التظاهرات السريرية عند المريض، فقُسمت الوردية إلى مظاهر تشخيصية ومظاهر كبرى ومظاهر ثانوية (أو صغرى) و يتطلب التشخيص وجود مظهر تشخيصي واحد على الأقل أو مظهرين كبيرين. (49)

الخزعة النسيجية للوردية غير ضرورية عادةً، ونلجأ للخزعة فقط في الحالات غير مؤكدة التشخيص أو لنفي التشخيص الأخرى، ولا توجد دراسات مخبرية مصلية مفيدة للتشخيص. (50)

الجدول (1): المظاهر التشخيصية والكبرى والثانوية للوردية (49)

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

وفيما يلي تفصيل هذه المظاهر:

4-1- المظاهر التشخيصية: (49)

(1) تغيرات القيمة: عبارة عن تثخن بجلد الوجه نتيجة تليف و/أو فرط تنسج غدي زهمي، أكثر ما

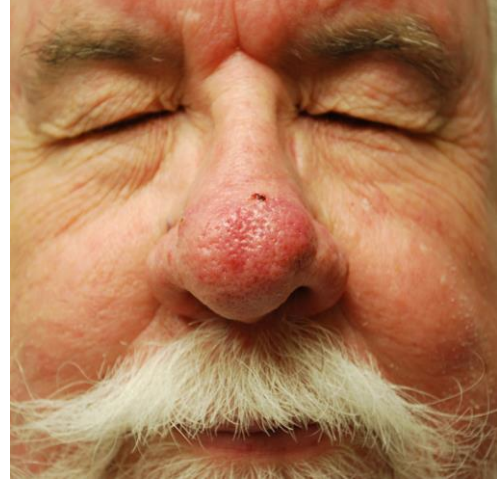
تصيب الأنف مما يعطي مظهر بصلي الشكل. [الشكل رقم 2]

(2) الحمamy الثابتة: احمرار مستمر في منتصف الوجه، قد يشتدّ اشتداداً دورياً استجابةً لمحرّضات

مختلفة. قد يضعف كشف الحمamy عيانياً في أنماط الجلد الداكن. [الشكل رقم 3]



الشكل (3): مظاهر الوردية: الحمamy الوجهية. (51)



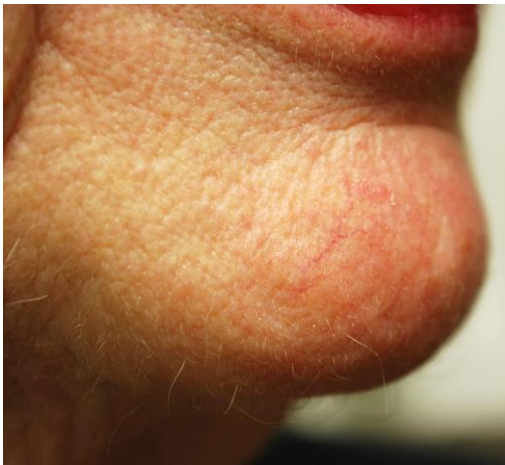
الشكل (2): مظاهر الوردية: فيمة الأنف. (51)

4-2-المظاهر الكبرى: (49)

1) التوهج/ الحمamy العابرة: زيادة مؤقتة باحمرار مركز الوجه، قد يتضمن إحساسا بالدفء، الحرارة، حس حرق و/أو ألم.

2) الحطاطات والبثرات: حطاطات وبثرات حمراء عادةً في مركز الوجه، قد يكون البعض منها كبيراً وعميقاً. [الشكل رقم 4]

3) توسع الشعريات: أوعية مرئية في منطقة منتصف الوجه ولكن ليس فقط في منطقة جناحي الأنف. [الشكل رقم 5]



الشكل (5): مظاهر الوردية: توسع الشعريات. (51)



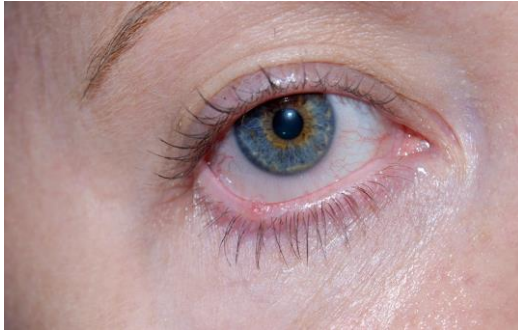
الشكل (4): مظاهر الوردية: الآفات الالتهابية للوردية من حطاطات وبثرات. (50)

4-3-المظاهر الصغرى: (49)

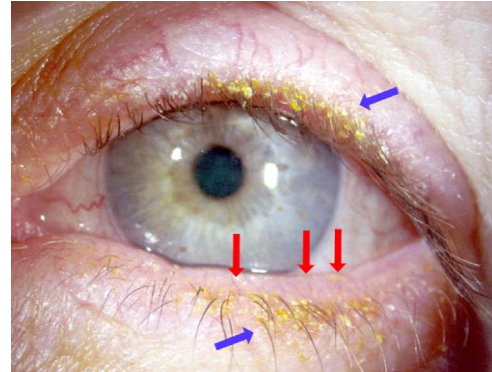
- 1) الإحساس بالحرق في الجلد: شعور بعدم الراحة أو الألم من الحرارة عادةً في منطقة مركز الوجه.
- 2) الإحساس بالوخز في الجلد: شعور بالوخز أو شعور حاد غير مريح أو مؤلم عادةً في منطقة مركز الوجه.
- 3) الإحساس بالجفاف في الجلد: شعور بأن الجلد قاسي وقد يكون مشدود، وسفي و/أو حاكّ.
- 4) الوذمة: تورم موضع بالوجه قد يكون طري أو قاسي، والوذمة غير انطباعية وقد تكون محدّدة لذاتها من حيث المدة أو ثابتة.

4-4-التظاهرات العينية: (49)

- 1) توسع شعريات حافة الجفن: أوعية دموية حول حواف الأجفان، قد يصعب كشفها مرئياً عند أنماط الجلد الداكن (النمط الخامس والسادس). [الشكل رقم 6]
- 2) التهاب الأجفان: أشيع ما يبدأ من سوء وظيفة غدد ميبوميوس وقد يؤدي لتشكيل حبيبوم. [الشكل رقم 7]
- 3) التهاب القرنية: قد يؤدي إلى عيوب بالرؤية وفي الحالات الشديدة إلى فقدانها.
- 4) التهاب الملتحمة: التهاب الأغشية المخاطية المبطنة للوجه الداخلي للأجفان والملتحمة البصلية. يترافق عادةً مع احتقان وعائي ووذمة بالملتحمة.
- 5) التهاب العينية الأمامية: التهاب بالقزحية و/أو الجسم الهدبي.



الشكل (7): حبيبوم على الجفن السفلي نتيجة سوء وظيفة غدد ميبوميوس. (51)



الشكل (6): الوردية العينية، توسع شعريات حواف الأجفان مع تراكم جليات عسلية. (50)

يكون التوهج مطوّلاً في الوردية وتعد الحمamy في مركز الوجه الثابتة علامة أساسية فيها، وتعف عن المنطقة حول الفم وحول العين، وتغيب الزؤانات غياباً كاملاً، وقد تظهر آفات حبيبية في المراحل اللاحقة، وقد تمتد الآفات الحطاطية البثرية من مركز الوجه إلى العنق والفروة. (15,50)

قد تتطور الفيمة بشكل معزول أو مع بقية أنماط الوردية والأشيع هي فيمة الأنف مع سيطرة لإصابة الرجال. (51)

تتضمن الفيمة أيضاً الذقن gnatophyma والجبهة metophyma والأذن otophyma والأجفان blepharophyma. (51)

أشيع تظاهرات الوردية خارج الجلدية هي الوردية العينية إذ تصيب الوردية غدد ميبوميوس ، ويتغير إفرازها من حيث الكمية والنوعية. (52)

ويؤدي هذا إلى متلازمة جفاف العين مع نقص إنتاج الدمع عند قياسه عبر اختبار شريمير Schirmer، حيث يعادل متوسط الزمن اللازم لتحطم الدمع الملون بالفلورسينئين تقريباً نصف الوقت المقاس عند الشواهد الأصحاء ومتوسط أوسمولية الدمع أعلى في الوردية أيضاً. (53)

5-تصنيف شدة الوردية:

يُصنّف النمط الحمamy مع توسّع الشعريّات حسب الشدّة إلى ثلاث درجات: (54)

- درجة خفيفة (درجة 1): توهج خفيف أحياناً، حُمامي خفيفة، توسّع شعريّات قليل.
- درجة متوسطة (درجة 2): توهج متكرر مزعج، حُمامي متوسطة الشدّة، توسّع شعريّات متعدد.
- درجة شديدة (درجة 3): توهج متكرر شديد، حُمامي شديدة بارزة، توسّع شعريّات شديد وقد تحدث وندمة.

تُصنَّف الوردية الحطاطية البثرية حسب الشدة إلى ثلاث درجات: (54)

- درجة خفيفة (درجة 1): عدد قليل من الحطاطات و/أو البثرات، حُمَامِي خفيفة.
- درجة متوسطة (درجة 2): حطاطات و/أو بثرات متعددة، حُمَامِي متوسطة.
- درجة شديدة (درجة 3): اندفاع حطاطي و/أو بثرِي شديد، حُمَامِي شديدة بارزة، وقد توجد
- لويحات حمامية مع وذمة أحياناً.

تُصنَّف قيمة الأنف حسب شدتها إلى ثلاث درجات: (54)

- درجة خفيفة (درجة 1): انتفاخ، توسُّع بسيط في فوهات الأجرية، لا يكون فرط تصنع النسيج الضام أو الغدد الزهمية واضحة، لا تغيُّر في حواف الأنف.
- درجة متوسطة (درجة 2): تورُّم متوسط، توسُّع متوسط الشدة لفوهات الأجرية، فرط تصنع خفيف في النسيج الضام و/أو الغدد الزهمية، تغيُّر في انتظام حواف الأنف لكن دون تشكُّل عقيدات.
- درجة شديدة (درجة 3): تورُّم ملحوظ، توسُّع شديد لفوهات الأجرية، فقد انتظام حواف الأنف بسبب فرط تصنع الغدد الزهمية و/أو النسيج الضام مع تشكُّل عقيدات.

تُصنَّف الوردية العينية حسب شدتها إلى ثلاث درجات : (54)

- خفيفة (درجة 1): حكة خفيفة، جفاف أو حسَّ رمل داخل العين، توسُّع ناعم على حافة الجفن، توسُّع شعريَّات على حافة الجفن واحتقان خفيف بالملتحمة.
- متوسطة (درجة 2): إحساس حرق أو لذع، تجلُّب، حُمَامِي و/أو وذمة في حافة الجفن، التهاب ملتحمة، بَرْدَة.
- شديدة (درجة 3): ألم، حساسية ضيائية، تشوُّش الرؤية، خسارة الرُّموش، التهاب ملتحمة شديد، اضطرابات بالقرنية مع احتمال فقد الرؤية، التهاب ما فوق الصلبة، التهاب القرنية.

6- العوامل المُحرِّضة والمُفاقمة للوردية:

- التعرض للشمس
 - الضغط العاطفي
 - المناخ الحارّ
 - النشاط الشاقّ
 - استهلاك الكحول
 - الطعام كثير التوابل
 - المشروبات الساخنة
 - بعض منتجات التجميل (المولدة للزؤان)
 - الأدوية (الستيروئيدات الموضعية، النياسين)
 - منتجات الحليب. (55,56)
 - مخرّشات الوجه مثل الصوابين والمناديل الكحولية. (57)
 - الإصابة بفيروس covid19:
- حيث أُجريت دراسة عام 2023 على 87 مريضاً بالوردية أصيبوا بفيروس covid19 وأظهرت هذه الدراسة ما يلي : (58)

- تقاوم أعراض الوردية بعد الإصابة بالفيروس عند 34.25% من المرضى ، حيث أنّ الإصابة الفيروسية ترفع السيتوكينات ما قبل الالتهابية (IL-6, IL-1, IL-17) والتي تنزع تحبب الخلايا البدينة مطلقاً وسائطها الالتهابية التي تحرض التوسع الوعائي. (59)
- ارتباط تقاوم الأعراض بنوع القناع الذي يرتديه المرضى (كان نوع common respirator هو الأكثر تحريضاً) حيث أنّ ارتداء القناع يؤدي لخسارة الماء عبر البشرة و زيادة الزهم مما يحرض تكاثر البروبيونية العدية التي تحرض استجابة التهابية مؤدية لتشكيل الحطاطات والبثرات (60)، كما أن زيادة الزهم و الآفات الالتهابية يسهل تكاثر الدويدية الجريبية. (61,62)
- عدم وجود ارتباط بين مدة استخدام القناع و تقاوم الوردية.

7- التشريح المرضي للوردية: (63)

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

في آفات الحمامى وتوسع الشعريات: توسع وعائي سطحي وارتشاح حول وعائي منخفض الدرجة من الناسجات واللمفاويات وبعض الخلايا البلازمية.

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

في البثرات : تراكم سطحي من العدلات تمتد ما بعد الجريبات (خلافاً للعد الشائع). غالباً ما يتم اكتشاف سوس الدويدية (Demodex) في الفتحات الجريبية.

في الغيمة : فرط تنسج بالغدد الزهمية وسدادات جريبية وتوسع شعريات وتشن وتليف واضحين بالأدمة مع ترسب كثيف للميوسين الأدمي.

8- التشخيص التفريقي للوردية:

8-1- التشخيص التفريقي للوردية الحمامية مع توسع الشعريات:

1- الأذية الضيائية المزمنة: يسبب التعرض طويل الأمد لأشعة الشمس أذية جلد الوجه بشكل لا يمكن تمييزه من الوردية الحمامية مع توسع الشعريات، لكنَّ توسع الشعريات في الأذية الضيائية أكبر، وينتشر على الأجزاء الوحشية من الوجه وأعلى الصدر وتترافق الأذية الضيائية مع سرطانات الجلد وعلامات أذية الجلد الضيائية مثل قساوة الجلد والتجاعيد الدقيقة والتصبغات المبعثرة. (64)

2- التهاب الجلد المني: قد يشبه الوردية وقد يرافقها، يميّزه اللون البرتقالي المحمرّ والوسوف الدهنية الكبيرة بالإضافة لتوزعه المميّز على جناح الأنف والحوالب والفروة وخلف الأذنين. (64)

3- التهاب الجلد التماسي للوجه: تساعد القصة المرضية المأخوذة بعناية واختبار الرقعة في تشخيص التهاب الجلد التماسي. (64)

4- الذئبة الحمامية: قد تتظاهر الذئبة الحمامية الجهازية وتحت الحادة والتهاب الجلد والعضلات بحمامى وجهية ذات توزع ضيائي. توجّه إصابة الرقبة والمناطق الأخرى المعرضة للشمس للتشخيص الصحيح كما يجب القيام بالفحوص المصلية المطلوبة للأمراض السابقة، ويملك 75-80% من مرضى الذئبة الحمامية الحادة أعراضاً وعلامات جهازية للذئبة، وتتميز إصابته الجلدية بحدودها الواضحة و غياب البثرات بالإضافة إلى أنها تعف عن الطية الأنفية الشفوية.⁽⁵⁴⁾

5- النقران الشعري الأحمر: يظهر غالباً خلال فترة المراهقة، يتظاهر بحمامى على الأجزاء الوحشية من الخدين مع حطاطات صغيرة ذات توزع جريبي.⁽⁵⁴⁾

6- التوهج (بدئي أو ثانوي): يأتي بحمامى متقطعة مع ارتفاع حرارة، غالباً ما يكون التوهج المرافق للوردية محدوداً بالوجه على عكس التوهج التابع لأمراض أخرى مثل (ورم القواتم، متلازمة الكارسينويد، أمراض الخلايا البدينة، وأعراض سن الضهي وغيرها) إذ يشمل التوهج فيها مناطق أخرى ويترافق مع تسرع قلب وتغرق.⁽⁵⁴⁾

8-2- التشخيص التفريقي للوردية الحطاطية البثرية:

1- العد الشائع: يدعم تشخيص العد وجود بشرة دهنية، زؤانات مغلقة ومفتوحة، كيسات وتندب. قد يترافق الاضطرابان سويةً ويطوّر بعض المرضى الذين يعانون من العد في عمرٍ باكراً ووردية فيما بعد.⁽⁶⁵⁾

2- الأمراض الشبيهة بالوردية: تصف الحالات التي تشبه الوردية وبخاصة الحطاطية البثرية، من الممكن لبعض الأدوية كمثبطات عامل النمو البشري (EGFR) ومثبطات التيروسين كيناز مثل cetuximab أن تسبب طفحاً وجهياً عدي الشكل مع حمامى يشبه الوردية.⁽³⁷⁾ يساهم الظهور المفاجئ والطبيعة الالتهابية الحادة للآفات بالتوجه لتشخيص السبب الدوائي، كما يمكن للتطبيق الموضوعي المتكرر للستيروئيد المفلور أن يسبب اندفاعاً شبيهاً بالوردية.⁽⁶⁵⁾

3- النخالية الجريبية Pityriasis folliculorum : يسببها الاحتشار العميق لسوس الدويدية في جريبات أشعار الوجه وقد ترافق الوردية الحطاطية البثرية أو تظهر بشكل معزول على شكل حمامى خفيفة بدون آفات التهابية بارزة. يملك مرضى النخالية الجريبية سطحاً جلدياً خشناً وقشوراً جريبية عديدة ويكشف الديموسكوب وجود مادة كيراتينية في الجريبات الشعرية تمثل استعمار العديد من سوس الدويدية لها.⁽⁶⁵⁾

4- الارتشاح اللمفاوي لجسنر Jessner's lymphocytic infiltrate: يتظاهر بحطاطات حمامية وجهية ثابتة، تميل الآفات لأن تكون أكبر من حطاطات الوردية ولا يوجد أي اندفاع بثرية. المرض معند على العلاجات المعتادة للوردية ويمكن أن يسبب تندباً، وتكشف الخزعة الموجودات النسيجية المميزة. (65)

5- سغة الوجه: تشبه الوردية بوجود حطاطات وبثرات، لكن توزعها في السغة غير متناظر كما توجد وسوف محيطية حول حدود الآفة. يشكو المريض عادةً من حكة وزيادة تدريجية بمساحة منطقة الالتهاب. (65)

6- التهاب الجرببات بالدويدية Demodicosis: يكون المريض غالباً مثبّطاً مناعياً (لديه إنتان بفيروس HIV أو لوكيميا) ، تشمل الإصابة الوجه وأعلى الصدر. (54)

7- الداء الموسيني الجريبي Follicular mucinosis: يتظاهر بحطاطات عديدة وغياب البثرات. (54)

8-3- التشخيص التفريقي للقيمة:

1- الذأب الشرطي Lupus pernio: يسمى الساركويد الجلدي للأنف، ويشبه القيمة على الرغم من أن فوهات الأجرة لا تكون بارزة. يكشف جس الآفة عن قوام قاسٍ مرتشح، بعكس القوام الناعم اللحمي لقيمة الوردية وتظهر الخزعة الحبيومات غير المتجينة المميزة للساركويد. (65)

2- الحبيوم الوجهي: حالة مزمنة نادرة تتظاهر بحطاطات متصلبة، تفضّل الأنف، مقاومة للعلاج في أغلب الأحيان. تساعد الخزعة في تأكيد التشخيص. (65)

3- اللمفوما الجلدية Lymphocytoma cutis: مرض نادر، يتظاهر بحطاطات وعقيدات على الوجه والأذن. تؤكد الخزعة تشخيصه. (65)

4- السرطانة قاعدية الخلايا وشائكة الخلايا والساركوما الوعائية وغيرها من السرطانات الجلدية: قد تشمل الأنف كلها ويختلط تشخيصها بالقيمة. لذلك يجب على الطبيب ألا يتردد بأخذ خزعة من الحالة غير النموذجية والمتقدمة باستمرار، وغير المستجيبة على العلاج. (66)

8-4- التشخيص التفريقي للوردية العينية:

إن المظهر السريري للوردية العينية غير نوعي، ويجب الأخذ بعين الاعتبار الأسباب الأخرى لالتهاب الأجفان واضطرابات العين الالتهابية خصوصاً في حال غياب الإصابة الجلدية للوردية. (65)

9- المعالجة:

تشمل المعالجة على توصيات عامة للعناية بالجلد وعلى المعالجة الدوائية.

أولاً: توصيات العناية بالجلد:

يمكن للالتزام بتوصيات العناية بالجلد واستخدام منتجات غير مُخْرِشة أن يحافظ على سلامة الطبقة المتقرنة كحاجز حماية و يخفف من تحريض الوردية و يحسّن جودة الحياة عند المريض. (67)

يجب تحديد المحرّضات عند كل مريض عن طريق تسجيل كل تعرّض أو طعام أو نشاط يثير الوردية لدى المريض بهدف تجنبه. (68)

تحسّن الغسولات والمرطبات اللطيفة من رضا وارتياح المريض. يجب أن تكون الغسولات خالية من العطور و المواد الكاشطة مع درجة حموضة معتدلة إلى حامضية قليلاً كما يجب غسل الوجه بلطف باستخدام رؤوس الأصابع مع تجفيف الجلد بشكل غير كامل حتى نحسّن من امتصاص المرطبات. (69)

يجب الالتزام بالحماية الشمسية بتطبيق واقٍ شمسي ذي عامل حماية 30 على الأقل مع قبعات ذات محيط واسع وتعد الواقيات الحاوية على أكسيد الزنك وثاني أكسيد التيتانيوم جيّدة التحمل. (54)

يمكن تغطية حمامى منتصف الوجه عبر تطبيق منتجات تجميل ذات صبغ أخضر أو أصفر. (54)

ثانياً: المعالجة الدوائية:

تختلف المعالجة تبعاً للنمط المسيطر عند المريض:

9-1- علاج الوردية الحمامية مع توسع الشعريات:

تتوفر استراتيجيات علاجية عديدة موضعية و جهازية بالإضافة إلى الليزر وتتضمن :

9-1-1- جل تترتات البريمونيدين 0,33%:

البريمونيدين هو مشابه لمستقبلات ألفا الأدرينية ($\alpha 2$) وتظهر تأثيراته المضادة للالتهاب من خلال إحداث التقبض الوعائي في أوعية تحت الجلد الصغيرة جداً من ثم تثبيط تطور الوذمة. مُرخص من قبل FDA في تحسين التوهج والحمامى الثابتة.^(70,71)

أظهر تطبيق جل البريمونيدين 0,5% عند مرضى الوردية الحمامية مع توسع الشعريات تحسناً في تقييم الحمامى من قبل الطبيب وفي درجة تقييم المريض للحمامى بعد شهر من المعالجة وذلك بدراستين عشوائيتين ومتعددتي المراكز.⁽⁷⁰⁾

للبريمونيدين بدء تأثير سريع إذ يظهر معظم المرضى تحسناً بدرجة واحدة بعد نصف ساعة من التطبيق.⁽⁷²⁾

يمكن استخدامه بأمان مع المعالجة الأخرى المضادة للالتهاب.^(70,73)

تحدث معظم التأثيرات الجانبية في المرحلة الأولى من العلاج ولا ترتبط مع المدة الطويلة لذلك لا تتطلب إيقاف المعالجة.⁽⁷³⁾

9-1-2- كريم هيدروكلوريد الأوكسيميتازولين 1%:

مشابه انتقائي قوي لمستقبلات $\alpha 1A$ وجزئي لمستقبلات $\alpha 2$. مرخص من قبل FDA لمعالجة الحمامى الثابتة للوردية. يبدأ التأثير عادةً خلال 1-3 ساعات من التطبيق ويستمر 8-10 ساعات.⁽⁷⁴⁾

أظهرت دراسة عشوائية مضبوطة لمدة 4 أسابيع أن تركيز 1% من الأوكسيميتازولين هو التركيز المناسب لمعالجة حمامى الوجه الثابتة المتوسطة إلى الشديدة.⁽⁷⁴⁾

أظهرت دراسة لمدة 52 أسبوع فعالية وتحمل وأمان كريم الأوكسيميتازولين 1% المُطبّق مرة يومياً لحمامى الوجه المتوسطة إلى الشديدة.⁽⁷⁵⁾

9-1-3- مثبطات الكالسينورين الموضعية:

وهي بيمكروليموس Pimecrolimus (1% كريم) وتاكروليموس tacrolimus (0.03% و 0.1% مرهم).

هي معدلات للمناعة غير ستيروئيدية تثبط تكاثر ونشاط الخلايا التائية المساعدة إيجابية CD4 كما ترتبط وتشكل معقداً مع المستقبل الخلوي البروتيني الرابط لFK506 ويرتبط هذا المعقد مع الكالسينورين ويمنع نزع فسفرة العامل النووي للخلايا التائية وبالتالي يكبح انتساخ شبكة السيوكينات. (76)

أظهرت العديد من التجارب السريرية نتائجاً ممتازة في تقليل المكون الالتهابي الحمامي (77,78)، حتى في الوردية المحرّضة بالستيروئيدات. (79,80)

بينما أكدت دراسة مؤخراً على التأثير السلبي المحتمل للبيمكروليموس والتاكروليموس حيث أن هذه الأدوية يمكن أن تسبب بشكل تناقضي طفوحاً شبيهة بالوردية. (81)

9-1-4- كارفيدلول carvedilol :

حاصر بيتا غير انتقائي جهاز ي يؤدي لإحداث التقبض الوعائي ، وقد أدى استخدامه لمدة ستة أشهر إلى تحسن في الحمامي المستمرة والتوهج. (82)

9-1-5- الكلونيدين Clonidine:

مشابه مستقبلات α_2 ، يمكن استخدامه بشكل فموي لعلاج التوهج في الوردية وكذلك للوقاية من الشقيقة التي قد تترافق مع الوردية. (83)

9-1-6- المرونيدازول والأزيليك أسيد الموضعيان:

قد يحدثان نقصاً في الحمامي لكن استخدامهما في هذا النمط محدود نظراً لتأثيراتهما التخريشية. (84)

9-1-7- الليزر:

تعد المعالجة بالليزر الخط الثاني في علاج النمط الأول من الوردية، وتتضمن الليزر الوعائي PDL والضوء النبضي المكثف IPL والليزرات التي تعطي الضوء الأخضر:

كالاندياغ (Nd:YAG) بطول موجة (532) وليزر بخار النحاس (Copper vapor laser) عند طول موجة (511). وتساعد هذه المعالجة في إنقاص الحمامى وتوسع الشعريات وقد يستمر هذا

التحسن لسنوات مع إمكانية النكس.⁽⁶⁵⁾

9-1-8- المواد المصلبة:

يمكن علاج توسع الشعريات بحقن المواد المصلبة بشكل مشابه لتصليب الأوعية في الساقين، مع الأخذ بعين الاعتبار مضادات استطباب استخدامها، وحصر تطبيقها فقط من قبل الأخصائيين.⁽⁸⁵⁾

9-1-9-الذيفان الوشيقي (botulinum toxin):

بعد سنوات عديدة من استخدامه في المجال التجميلي وقبوله لدى العامة، ذكرت عدة دراسات فائدته في تحسين الحمامى والتوهج لدى مرضى الوردية حيث أنه يثبط تحرر الأستيل كولين من النهايات العصبية الذاتية المحيطة للأوعية الجلدية، وبالتالي يخفف التوهج، كما يثبط تحرر المادة P وبالتالي يقلل الالتهاب الجلدي.⁽⁸⁶⁾

استخدم الباحثون كميات مختلفة من الذيفان الوشيقي بتركيز تتراوح من 1-3 وحدة دولية في كل 0.1 مل ، حقناً ضمن الأدمة ، وأظهرت جميعها نتائجاً إيجابية.^(87,88)

9-1-10-قطع الودي:

إنّ التفكير في القطع الودي الانتقائي يجب أن يكون للحالات المستعصية المسببة للعجز فقط ، بسبب تأثيراته الجانبية الخطيرة.⁽⁶⁵⁾

9-2- علاج الوردية الحطاطية البثرية:

بشكل عام، يعالج هذا النمط بالصادات الموضعية و/أو الصادات الجهازية.

9-2-1- المعالجات الموضعية:

9-2-1-1- الأزليك أسيد Azeleic acid:

متواجد بثلاثة أشكال:

a. جل موضعي 15% موافق عليه من قبل ال FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة و

المتوسطة، نظراً لدوره في تقليل إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS والسيتوكينات الالتهابية مثل

(IL1-IL5-TNF α) كما أنه يثبط الكالكيرين 5 والكاثيليسيدين.^(89,90)

أظهرت دراسة مؤخراً تحسّن شدة الحمّامى وعدد الآفات الالتهابية بشكل ملحوظ في مرضى الوردية

الذين عولجوا بالأزليك أسيد مقارنةً بالدواء الغفل بعد 12 أسبوعاً.⁽⁹¹⁾

b. شكل رغوي 15% موافق عليه من قبل ال FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية.⁽⁵⁴⁾

خيار فعال وجيد التحمل ويتوافق مع احتياجات جميع أنواع البشرة.⁽⁹²⁾

c. كريم 20% يعد بديلاً فعالاً لكنه غير حاصل على موافقة ال FDA.⁽⁵⁴⁾

9-2-1-2- المترونيدازول (Metronidazole): (0,75% جل أو كريم) و (1% كريم):

موافق عليه من قبل ال FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية. يمكن تطبيقه مرة أو مرتين يومياً

كعلاج بدئي للآفات الالتهابية وكعلاج صيانة للمحافظة على النتيجة.⁽⁵⁴⁾

بالمقارنة مع الأزليك أسيد، كان لجل الأزليك أسيد 15% فعالية أكبر من جل المترونيدازول 0,75%

في تقليل الآفات الالتهابية والحمّامى لكن كان المترونيدازول أكثر تحمّلاً من قبل المرضى.⁽⁹³⁾

9-2-1-3- الإفركمكتين Ivermectin (1% كريم):

موافق عليه من ال FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية. تم تطويره من المركب المضاد للطفيليات

avermectin، يستهدف بشكل خاص سوس الدويدية.^(94,95)

وله دور مضاد للالتهاب كونه ينظم السيتوكين المضاد للالتهاب IL-10 ويقلل IL-1B و TNFa⁽⁹⁶⁾.

أظهر تطبيق كريم الإفركتين 1% مرة واحدة يوميًا تفوقًا سريريًا ورضا أعلى للمرضى مقارنةً بكريم المترونيدازول 0,75% مرتين يوميًا⁽⁹⁷⁾.

وبدراسة حديثة ظهرت فعالية مشاركته مع الدوكسيسيكليين 40 ملغ التي أعطت نتائج ذات فعالية أكبر وكانت أسرع ظهوراً من نتائج استخدام الإفركتين الموضعي بشكل معزول⁽⁹⁸⁾.

9-2-1-4- سلفاسيتاميد الصوديوم sodium sulfacetamide 10% مع الكبريت 5% sulfur (كريم أو لوشن) أو بدونه:

موافق عليه من قبل الـ FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية، ويطبق مرة أو مرتين يوميًا، ويستخدم لعلاج الوردية الحطاطية البثرية منذ فترة طويلة، لكنه غير مستخدم بشكل شائع نظراً لفعله التخريشي ولسوء رائحة الكبريت⁽⁹⁹⁾.

9-2-1-5- بنزويل بيروكسيد BPO:

على الرغم من خصائصه العلاجية، فقد تم تقليدياً تجنب استخدامه بسبب ارتفاع معدلات التخريش. في عام 2023 وافقت الـ FDA على كريم 5% من بنزويل بيروكسيد المغلف (E-BPO) لعلاج الوردية الحطاطية البثرية حيث يشكل هذا التغليف حاجزاً بين الدواء والجلد، مع إطلاق تدريجي وامتصاص BPO، مما يقلل من مشكلات الحمل والتأثيرات الجانبية⁽¹⁰⁰⁾.

9-2-1-6- معالجات موضعية أخرى:

- تستخدم علاجات موضعية أخرى من دون تصريح (Off-label) مثل الإريثرومايسين (2% محلول مرتين يوميًا) والكليندامايسين (1% لوشن) ، والريتينويد الموضعي (ترتينوين كريم 0.025% أو كريم 0.05% أو جل 0.01%) ، و البيرميترين 5% الذي قد يمكن أن يُشارك مع الصادات الجهازية بعد تأكيد الدراسات في المستقبل⁽⁵⁴⁾.

- المينوسيكليين الموضعي : حصل المينوسيكليين الموضعي بشكل رغوة (1.5% foam) على موافقة الـ FDA لعلاج الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة في عام 2020⁽¹⁰¹⁾.

- **نبات الكاسيا أمارا Quassia amara (جل 4%) :** دُرس بتطبيقه لمدة 6 أسابيع وتبين أنه يقلل من عدد الآفات الالتهابية نظراً لخواصه المضادة للالتهاب والمضادة للطفيليات.⁽¹⁰²⁾ ولقد أجريت في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق دراسة على فعالية كريم الكاسيا أمارا 4% على مرضى الوردية الحطاطية البثرية وتمت مقارنته بجل المترونيدازول 0,75% وكانت نتيجة البحث أنَّ الكاسيا أمارا دواء فعال وآمن ومكافئ للمترونيدازول في علاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة للمتوسطة إذ أظهر تحسناً في كل من الحطاطات والبثرات والحمامى دون أي فعالية على توسع الشعريات.⁽¹⁰³⁾
- **الهيالورونيك أسيد :** دُرست تركيبة الهيالورونيك أسيد منخفض الوزن الجزيئي مع ملح الصوديوم ككريم 0.2% لمدة شهرين على آفات الوردية الحطاطية البثرية و أظهرت فعاليتها في إنقاص الحطاطات مما يدل على الدور المهم للحاجز الجلدي المتين في آلية الوردية وعلاجها.⁽¹⁰⁴⁾
- **مثبطات الكالسينورين الموضعية:** استخدمها محض جدل ، حيث أظهر تطبيق مرهم تاكروليموس 0.1% لمدة 12 أسبوعاً تحسناً في الحمامى المحيطة بالآفات دون التأثير على الحطاطات والبثرات.⁽¹⁰⁵⁾ بينما في دراسة على 6 مرضى يعانون من أمراض جلدية تستجيب على التاكروليموس، أدى تطبيق مرهم تاكروليموس 0,1% و 0,03% إلى تحريض وتفاقم الوردية عند المرضى الستة ، و شُفيت الآفات بإيقاف المرهم و إعطاء صادات جهازية.⁽¹⁰⁶⁾
- أخيراً ، يمكن استخدام **مشابهات مستقبلات α الموضعية** المذكورة سابقاً كالبريمونيدين والأوكسيميتازولين في علاج الحمامى المحيطة بالآفات الالتهابية، لكنها لا تملك أي تأثير على الحطاطات أو البثرات.⁽⁶⁵⁾

9-2-2- المعالجات الجهازية:

وُضِعَت التتراسكليينات والماكروليدات والميترونيدازول والايزوتريتينوئين ضمن علاجات الخط الأول منذ زمن طويل وعلى الرغم من أن العديد من هذه الأدوية يستخدم لعلاج العد الشائع، إلا أن مدة العلاج في الوردية أقصر من 4 إلى 8 أسابيع (أما في العد فهي من 4 إلى 8 أشهر).⁽⁶⁵⁾

9-2-2-1- التتراسكليينات الفموية:

تتمتع التتراسكليينات ومشتقاتها نصف الصنعية_ التي تتضمن الدوكسيسيكليين والمينوسيكليين_ بخصائص مضادة للالتهابات وقد أثبتت فعاليتها في علاج الأمراض الجلدية الالتهابية.⁽¹⁰⁷⁾ مؤخراً، رُبطت هذه الخصائص بالآلية المرضية للوردية كما يلي:⁽¹⁰⁸⁾

الجدول رقم (2) : آلية عمل التتراسكليينات وارتباطها مع الآلية المرضية للوردية:

تأثير التتراسكليينات على الأهداف أو الأنشطة البيولوجية	الارتباط مع الآلية المرضية للوردية
تنشيط هجرة العدلات (من خلال التدخل في تجميع النيبينات الدقيقة المعتمد على الكالسيوم) والتسمم الكيميائي chemotaxis	الالتهاب والشدة التأكسدية
تنشيط التعبير عن أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS	الالتهاب و تدمير الأدمة
تنشيط أنزيمات (MMPs) matrix metalloproteinases	الشذوذ الوعائي و تدمير الأدمة
التأثير الوعائي: - تنشيط MMPs التي لها دور في هجرة الخلايا البطانية مما يضعف استحداث أوعية جديدة - كما أن تنشيط أنزيم gelatinase الذي يحطم الغشاء القاعدي للأوعية الشعرية يؤدي لتعزيز سلامة جدر الأوعية الشعرية - تنشيط اصطناع NO الذي له تأثير موسع للأوعية	الالتهاب، التغيرات الوعائية، الحمامي
تنشيط اصطناع الكاتلسيدين LL-37	الالتهاب، التغيرات الوعائية، الحمامي

يعطى التتراسكليين بجرعة 250-500 ملغ مرتين يومياً لمدة 4-8 أسابيع.⁽⁵⁴⁾

يعد المينوسكليين بجرعة 100 ملغ خياراً فعالاً ، حيث ثبت أنه خلال فترة علاج مدتها 16 أسبوعاً ، كان المينوسكليين 100 ملغ مشابهاً للدوكسيسيكليين 40 ملغ من حيث الفعالية، كما أنه أدى لحدوث هذأة سريرية لفترة أطول. ⁽¹⁰⁹⁾

الدوكسيسيكليين:

يختلف الدوكسيسيكليين عن بقية التتراسكليينات بالتبدلات على الموقع 5,6 مما يجعله أكثر انحلالاً بالدم لذلك التتراسكليينات النصف صناعية مثل الدوكسيسيكليين والمينوسيكليين لديها امتصاص أفضل بسبب انحلاليتها العالية بالدم ، فالدوكسيسيكليين الفموي يمتص حوالي 95 % منه ويكشف بالدم بعد 15 دقيقة، كما أن ولعه بالدم يجعله يتوزع بشكل واسع في أنسجة الجسم بما فيها الجلد. ⁽¹¹⁰⁾

يعد الدوكسيسيكليين التتراسيكليين الفموي الوحيد الذي وافقت عليه FDA لعلاج العد الوردية الحطاطي المتوسط إلى الشديد بجرعة 40 ملغ مرة واحدة يومياً.⁽⁸⁾

تؤمن هذه الجرعة المضادة للالتهابات من الدوكسيسيكليين فعالية مماثلة للجرعة المعيارية البالغة 100 ملغ وتحسين الآثار الالتهابية دون أي مقاومة جرثومية أو إصابة بالمبيضات بالإضافة إلى الحد الأدنى من الآثار الجانبية المعدية المعوية.⁽⁸⁾

تجدر الإشارة إلى أنه يمكن تحقيق تأثيرات جيدة وأسرع من خلال الجمع بين الدوكسيسيكليين بجرعة 40 ملغ مرة واحدة في اليوم مع جل الأزيليك أسيد 15% أو كريم المترونيدازول 1%.⁽¹¹¹⁾

• الشكل الصيدلاني المتوافر: كبسولات بجرعة 100 ملغ.

• الإطراح:⁽¹¹⁰⁾

يتم عن طريق الجهاز الهضمي المعوي بشكل أساسي بينما يشكل الإطراح الكلوي (40% _ 30) لذلك تتأثر المستويات المصلية عند مرضى القصور الكلوي بشكل طفيف.

• الإعطاء: (110)

يعطى مع الحليب ، مضادات الحموضة ، بينما تقلل المواد التي تحوي (حديد ، كالسيوم، مغنزيوم) من امتصاص التتراسكليتات لذلك يفضل أن تؤخذ قبل أو بعد عدة ساعات من الدواء .
على الرغم من أنّ الدوكسيسيكليين هو أقلّ تأثيراً من البقية بهذه الشوارد لكن يُفضّل تجنّبها إن أمكن، كما أنّه يجب أخذ الدواء مع كمية كبيرة من الماء وعدم الاستلقاء بعدها .

• التأثيرات الجانبية: (110)

الهضمية: يسبب الدوكسيسيكليين الكثير من التأثيرات الجانبية الهضمية مثل انزعاج ، حرقة، غثيان، إقياء، إسهال، التهاب مري، التهاب معدة ، الإصابة بالمبيضات و قرحات المري. تحدث القرحات عند عدم تناول ماء بكمية كافية أو الاستلقاء بعد تناول الدواء .

الجلدية: حساسية ضيائية ، حكة ، طفح ، انحلال أظافر ضيائي، ارتكاس شروي وتصبغ جلدي.

الجهاز البولي التناسلي: التهاب مهبل بالمبيضات، جفاف مهبل، مفرزات مهبلية سمكية بيضاء .

الجهاز التنفسي: التهاب مخاطية الأنف.

التأثيرات الجانبية النادرة: فقر دم انحلاي، نقص صفيحات، فرط حمضات، نقص عدلات، تثبيط نمو

العظم مؤقتاً، ارتفاع التوتر داخل القحف (صداع، شفع، وذمة حليلة العصب البصري، دوار، غثيان و

إقياء)، تصبغ الأسنان بلون بني رمادي مصفر عند الأطفال وحديثاً تم الإبلاغ عن حدوث تصبغ

أسنان عند البالغين المعالجين للعد الشائع ، ستيفن جونسون، اندفاع دوائي ثابت، داء سويت، طفح

بثري حاد معمم ، نعاس، نقص سكر الدم ، نقص حاسة الشم و تبدلات حاسة الذوق.

• مضادات الاستطباب: (110)

الحمل (D) ، الإرضاع ، الأطفال أقل من 8 سنوات، فرط حساسية على الدواء .

• التداخلات الدوائية: (110)

*الوارفارين: يزداد تأثير مانعات التخثر.

*موانع الحمل الفموية : ينقص تأثير موانع الحمل الفموية.

*الريتينوئيدات: يزداد احتمال حدوث ارتفاع التوتر داخل القحف والورم الدماغي الكاذب.

*الميتوتركسات والأدوية الأخرى التي ترتبط بالبروتينات لأنه يزيحها عن أماكن ارتباطها.

*مضادات الاختلاج: Phenytoin , Carbamazepine , Barbiturates تزيد استقلاب

التراسكليات الكبدية وبالتالي تنقص تركيزها.

*Cholesteramine و Colestipol : ترتبط بالتراسكليات وتقلل امتصاصها.

9-2-2-2-الماكروليدات الفموية:

استخدمت الماكروليدات (الإريثرومايسين والأزيترومايسين والكلاريثرومايسين) بشكل فعال وآمن خاصة في المرضى غير المؤهلين لتناول التتراسيكليين بسبب الحمل أو الحساسية أو عدم التحمل أو في حالات عدم الاستجابة. (112)

يستخدم الإريثرومايسين بجرعات تتراوح بين 250-1000 ملغ/يوم بشكل عام في النساء الحوامل المصابات بالوردية. (113)

ويعطى الأزيترومايسين بجرعة 250-500 ملغ ثلاث مرات أسبوعياً. (54)

9-2-2-3-الإيزوتريتينوين الفموي:

بديل علاجي فعال عند التعنيد على العلاجات الجهازية الأخرى بجرعة 10-20 ملغ يومياً لمدة 4-6 أشهر. (54)

لا تقتصر آلية عمله على إنقاص حجم الغدد الزهمية فحسب وإنما يملك خواصاً مضادة للالتهاب و معدلة للمناعة ومضادة للتشنؤات. (114)

في دراسة عشوائية ثنائية التعمية، أظهرت جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوين الفموي فعالية أكبر مقارنةً بالدواء الغفل وكانت بمثابة الدوكسيسيكليين بجرعة 0,3 ملغ/كغ/اليوم.⁽¹¹⁵⁾

9-2-2-4 - الإفريمكتين الفموي:

هو لاكتون حلقي له بنية مشابهة للماكروليدات لكن دون فعالية مضادة للبكتيريا حيث يعتبر مضاداً للطفيليات واسع الطيف.⁽¹⁰⁾

يعود نشاطه الانتقائي ضد الطفيليات البشرية إلى ارتباطه العالي بقنوات الكلور ذات بوابات الغلوتامات Glutamate الموجودة في الجهاز العصبي المحيطي للأقاريات مما يزيد نفوذية غشاء الخلية لشوارد الكلور وبالتالي حدوث فرط استقطاب يؤدي لشلل وموت الطفيلي.⁽¹⁰⁾

هذه الأهداف موجودة عند الإنسان فقط في الجهاز العصبي المركزي و لا يستطيع الإفريمكتين عبور الحاجز الدموي الدماغي بالتالي فهو غير ضار للإنسان.⁽¹¹⁶⁾

لا يوجد نظام علاجي موحد للإفريمكتين فيما يخص سوس الدويدية. الجرعة الفعالة المذكورة هي جرعة فموية واحدة مقدارها 0,2 ملغ/كغ لكن في بعض الأحيان أبلغ عن نظام بجرعات متكررة كل أسبوع أو أسبوعين ل 2-3 مرات. تعتبر إضافة جرعة ثانية بعد أسبوع من الجرعة الأولية أكثر معقولة لأن يرقات الدويدية تنفقس من البيضة وتتطور إلى شكل بالغ في حوالي 7 أيام. كما أنه لا يعد قاتلاً للبيض.⁽¹¹⁶⁾

بدأ طرح العلاج بالإفريمكتين الفموي للوردية عام 1999 حيث ذكرت أول حالة سريرية لرجل بعمر 32 سنة يعاني من الوردية المعنّدة ،تحسنت بشكل ملحوظ على جرعة واحدة من الإفريمكتين 0,2 ملغ/كغ.⁽¹¹⁷⁾

ثم نُشرت في عام 2002 حالة سريرية لمريض HIV ظهرت لديه الوردية بعد شهرين من البدء بالعلاج بالمضادات الفيروسية، استجابت بشكل ممتاز لجرعة واحدة من الإفريمكتين 0,2 ملغ/كغ وبمتابعة لمدة سنة لم يحدث نكس.⁽¹¹⁸⁾

تبعها نشر 3 حالات سريرية في الأعوام 2007 و 2013 و 2017 لأشخاص يعانون من الوردية المعقدة عولجوا بجرعة واحدة أو جرعتين من الإفريمكتين مع حدوث تحسن ملحوظ وشفاء حالة منها بشكل كامل. (119,120,121)

شجعت هذه الحالات السريرية على إجراء دراسات بأعداد أكبر من المرضى لتقييم فعالية العلاج. (9,10,11)

استطبابات الدواء: (122)

داء كلابية الذنب ، الديدان الطفيلية (داء الأسطوانيات، داء الصفر، داء المشعرات) ، الجرب، قمل الرأس، وردية الوجه.

الشكل الصيدلاني المتوافر: أقراص بجرعة 3 و 6 ملغ .

حركية الدواء: (122)

يستقلب في الكبد، ويفرز بشكل شبه حصري في البراز على مدار 12 يوم تقريباً بعد تناوله عن طريق الفم، يبلغ عمره النصفى حوالي 18 ساعة، يتحسن امتصاص الإفريمكتين مع وجبة غنية بالدهن.

التأثيرات الجانبية: (122)

الشائعة: حكة خفيفة، حس إقياء، إمساك، ألم بطني وعضلي ومفصلي، صداع، تغيرات عابرة في تخطيط الدماغ.

الخطيرة: التهاب كبد، سمية عصبية، فقدان البصر، انخفاض معدل ضربات القلب، زيادة نوبات الربو، متلازمة ستيفن جونسون وانهلال البشرة النخري السمي.

مضادات الاستطباب: (122,123)

فرط الحساسية للمادة الفعالة أو أي من مكونات الدواء، الأطفال تحت سن 5 سنوات أو وزنهم أقل من 15 كغ، اضطرابات الجهاز العصبي المركزي ، الحمل والإرضاع.

9-2-2-5- علاجات أخرى:

- **المترونيدازول الفموي:** بجرعة 200 ملغ مرة أو مرتين يومياً وقد أظهرت دراسة قديمة فعاليته على الحطاطات والبثرات، إلا أن تأثيراته الجانبية من اعتلال الأعصاب والاختلاجات قد حدثت من استخدامه ومن الأبحاث عنه.⁽¹²⁴⁾
- **الزنك الفموي:** له تأثير مضاد للالتهاب ومضاد للأكسدة، لكن فعاليته على الوردية الحطاطية البثرية لا تزال مثار جدل، إذ أشادت بعض الدراسات بفائدته⁽¹²⁵⁾، في حين لم تذكر دراسة أجريت عام 2012 أي تأثير له على الوردية.⁽¹²⁶⁾
- **الهيدروكسي كلوروكين:** أظهرت دراسة حديثة أن الهيدروكسي كلوروكين يثبط العوامل ما قبل الالتهابية وأنزيمات الخلايا البدينة⁽¹²⁷⁾ ولقد أجرت دراسة متعددة المراكز عام 2021 مقارنة بين الدوكسيسيكليين 100 ملغ مرة يومياً والهيدروكسي كلوروكين 200 ملغ مرتين يومياً لمدة شهرين في التأثير على الوردية، فكانا متشابهين في الفعالية بالنسبة لتحسن الحمamy والحطاطات الالتهابية.⁽¹²⁸⁾
- **الريفاكسيمين Rifaximin:** صاد حيوي فعال ضد الجراثيم الهضمية ويعطى بحالات إسهال المسافرين. يوجد ترابط بين الوردية والاضطرابات الهضمية خاصة SIBO (فرط النمو الجرثومي المعوي) إذ شُخص عند 51% من مرضى الوردية مقارنة بـ 23% بين العامة⁽¹²⁹⁾ وبدراسته بجرعة 400 ملغ 3 مرات يومياً لمدة 10 أيام أحدث الريفاكسيمين تحسناً بالمظاهر السريرية للوردية عند معظم المرضى.⁽¹³⁰⁾
- من المثير للاهتمام أن الأضداد وحيدة النسيلة الجديدة ومثبطات JAK الفموية، والتي تستخدم على نطاق واسع في علاج الأمراض الجلدية الالتهابية الأخرى كالصداف أو التهاب الجلد التأتبي، أظهرت أيضاً درجاتٍ معينة من الفعالية في العد الوردي الحطاطي البثري.

ففي تجربة سريرية أدى **Secukinumab** _ وهو ضد بشري وحيد النسيلة يرتبط بالإنترلوكين 17 _

إلى انخفاض كبير في كل من عدد الحطاطات ودرجة الخطورة العالمية (GSS) في المرضى

الذين يعانون من الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة للشديدة. (131)

كما أدى الحقن تحت الجلد **Adalimumab** _ وهو مثبط $TNF\alpha$ _ إلى شفاء حالة معددة من

الوردية الحبيبية مما يشير لإمكانات هذا الدواء في علاج مثل هذه الحالات. (132)

علاوةً على ذلك، تُشرت سلسلة حالات من المرضى الذين يعانون من الوردية الحمامية مع توسع

الشعريات والحطاطية البثرية الذين تم علاجهم بمثبط JAK الفموي **Tofacitinib** حيث أظهر

تراجعاً كبيراً في علامات وأعراض الوردية. (133)

الهدف من المعالجة الفموية هو تحسين الوردية للوصول لمرحلة يمكن السيطرة عليها فيما بعد

بالمعالجة الموضعية التي تفيد بالصيانة وتجنب النكس (134) وقد تم علاج الحطاطات والبثرات

بنجاح عبر الليزر والمعالجة الديناميكية الضوئية (Photodynamic therapy) مع الحاجة

للمزيد من الدراسات الإيضاحية. (135)

جدول 3: الليزر والضوء في علاج الوردية (135)

نوع الليزر أو الضوء	العرض الذي يعالجه	التقييم أو التأثيرات الجانبية
الليزر الوعائي PDL (585–595 nm)	الحمامي، توسع الشعريات	- أكثر فائدة من IPL كونه أكثر انتقائية في التداخل على الأوعية - أكثر فعالية من ليزر Nd:YAG - يحدث الفرفرية مع نمط النبضة القصيرة ويمكن تجنبها بطول نبضة أطول 40–50 ms (ميلي ثانية) - التأثيرات الجانبية: نقص أو فرط تصبغ
ليزر KTP (Potassium–Titanyl–Phosphate) (532 nm)	الحمامي، توسع الشعريات	- جيد التحمل والشفاء سريع بعد الجلسة - خطر قليل للتندب - يعالج توسع الشعريات بشكل أفضل من الحمامي - يتمتع بفعالية وأمان جديدين

■ إحساس بالألم خفيف ■ أقل إيلاًماً من ليزر PDL ■ خطر حدوث ندب ضمورية ■ يمكن مشاركته مع ليزر PDL في الحالات المقاومة على العلاج	الحمامي، توسع الشعريات	ليزر اندياغ Nd:YAG (1064 nm)
■ يتمتع بفعالية وأمان جديدين ■ إجراء موفر للوقت	الحمامي، توسع الشعريات، الحطاطات، البثرات	الضوء النبضي IPL (Intense Pulsed Light) (510-590 nm)

9-3- علاج الفيمة:

تعد فيمة الأنف الشكل السريري الأكثر قابلية للعلاج من أشكال الوردية الفيمية. يستجيب المرض الخفيف على جرعات منخفضة من الإيزوترتينوين، أما الدرجات الأشد من الفيمة فتحتاج للوسائل الفيزيائية كليزر CO₂ والتخثير الكهربائي والكشط الجراحي.⁽⁵⁴⁾

يستخدم الإيزوترتينوين بجرعة منخفضة (10-20) ملغ يومياً لمدة 2-6 أشهر في فيمة الأنف لكن قد لا يدوم تأثيره لفترات طويلة ، وقد يزداد تضخم الأنف عند إيقاف العلاج.⁽¹¹⁴⁾

توجد خطورة للنزف عند إجراء الكشط الجراحي. ويعتبر التخثير الكهربائي إجراءً سريعاً لكنه يحمل خطر حدوث أذية للغضاريف وتندب ضموري.⁽⁵⁴⁾ أما باستخدام ليزر CO₂ فخطر النزف قليل⁽¹³⁵⁾ وبالتقييم طويل المدى للمرضى المعالجين بليزر CO₂ تبين حدوث تحسن مستمر ودرجة عالية من الرضا لدى أغلب المرضى.⁽¹³⁶⁾

9-4- علاج الوردية العينية:

الخط الأول: تساعد إجراءات العناية بنظافة الأغفان بحالات التهاب الأغفان والقشور المتشكلة، ويتم ذلك عبر حل عدة قطرات من شامبو أطفال بماء فاتر وفرك الأغفان به عبر حامل قطني، بالإضافة للكمامات الدافئة وقطرات الدمع الاصطناعي.⁽⁶⁵⁾

الخط الثاني: جل الميترونيدازول، مرهم صوديوم سلفاسيتاميد العيني ، سيكلوسبورين موضعي 0,5%

ciclosporin emulsion ، تُطبق على حواف الأجفان والعيون مغلقة. (54)

الخط الثالث: أدوية التتراسكلينات الجهازية بنفس الجرعة والمدة اللزمتين لعلاج الوردية الحطاطية

البثرية. الإريثرومايسين الجهازية هو خيار الأطفال والحوامل. ويجب التحويل إلى أخصائي عينية في

حال الشكاية من رهاب الضوء أو ألم بالعينين وعند عدم تحقيق الشفاء. (65)

10- اضطرابات ذات علاقة بالوردية:

10-1 الوردية الحبيومية Granulomatous rosacea:

تعد متغيراً للوردية بسبب موجوداتها النسيجية وتظاهراتها السريرية المميزة. (54)

سُميت سابقاً بالوردية السلية للاعتقاد بعلاقتها مع الإنتان بالعصية السلية حتى عام 1949 حين قام

Snapp بدحض ذلك. (137)

تحدث عند الأطفال والبالغين. (54) سببها الأساسي غير معروف ، لكن لها عدة محرّضات مثل :

الستيروئيدات الموضعية والجهازية، الأشعة فوق البنفسجية، الحرارة، الكحول، الأطعمة الحارة و

المتعضيات الإنتانية كسوس الدودية وجراثيم القناة الهضمية. (138)

تتظاهر على شكل حطاطات أو عقيدات وحيدة الشكل، قاسية غير ممضة، حمراء إلى بنية اللون أو

بلون الجلد، تفضل مركز الوجه، كما يمكن أن تتواجد آفات خارج الوجه على الفروة والرقبة والقسم

العلوي من الجذع. قد تزول عفويّاً بعد بضع سنوات، ولا تعود مجدداً. (54)

نسيجياً : حبيومات بشرانية غير متجينة مع رشاحة التهابية مختلطة. (54)

الوردية الحبيومية صعبة العلاج وقد لا تستجيب على العلاجات النموذجية للوردية. (54)

تُعالج بالتتراسكلينات الجهازية لأنها تثبط البروتين كيناز C الذي يعد أنزيماً أساسياً في نقل إشارة

الطريق الالتهابي المؤدي لتشكيل الحبيومات. (139)

بالإضافة للإيزوتريتينوين، هيدروكسي كلوروكين و ليزر diode بطول موجة 1450 nm. (54)

يعتقد بعض الباحثين أن الذأب الدخني الوجهي المنتشر (lupus miliaris disseminatus faciei)

شكل شديد من الوردية الحبيبية مع سيطرة لتوزع الآفات حول العين (بالإضافة لمركز الوجه)، له مظهر جمد التفاح بالديرموسكوب، وتبين بالخزعات وجود حبيبومات ذات مركز نخري تجبني مما يفسر الاعتقاد سابقاً بأنه طفح سلي. يميل الذأب إلى الشفاء بتركه ندبات دائمة. (54)



الشكل (9): الذأب الدخني الوجهي المنتشر: حطاطات حمامية تتجمع لتشكل لويحة في المنطقة حول العين. (141)

الشكل (8): وردية حبيبية: نلاحظ الحطاطات واللويحات والحمامي على الوجه. (140)

10-2- الوردية المحرّضة بالستيروئيدات Steroid-induced Rosacea :

يمكن أن يؤدي الاستخدام المتكرر لستيروئيد موضعي متوسط إلى قوي جداً على الوجه إلى طفح مشابه للوردية. (142)

المرضى من جميع الأعمار ومن كلا الجنسين معرّضون لهذه الحالة، لكنها أكثر شيوعاً عند النساء، وتحدث بتواتر أكبر في المناطق التي تكون فيها الستيروئيدات المفلورة متاحة ورخيصة الثمن. (143)

الآلية الدقيقة غير مفهومة بشكل جيد، ولكن من المرجح أن تكون التعديلات في البيئة الميكروبية وتأثير الستيروئيدات في المناعة البدئية للجلد هي السبب. (144)

يتظاهر على شكل اندفاع حطاطي بثري مع حمامي وقد تحدث تبدلات ضمورية وتوسع شعريات. (54)

كما يعاني المرضى من حس حرق وحكة و حساسية ملحوظة بالجلد لأدنى المخثرات. (65)

العلاج: الخطوة الأولى والأهم هي سحب المسبب أي الستيروئيد الموضعي. ولابد من تنبيه المرضى بتوقع حدوث توهج في هذه المرحلة، ومن أجل تقليل شدة هذا التوهج يسمح باستخدام ستيروئيد أقل قوة . وقد يساعد استخدام الصادات الحيوية الموضعية والجهازية في تخفيف التوهج عند سحب الستيروئيد. (65)



الشكل (10): وردية محرّضة بالستيروئيدات: درجة خفيفة عند أنثى بالغة، حطاطات حمامية وبثرات على مركز الوجه. (54)

10-3- الوردية الخاطفة Rosacea Fulminans:

سُمّيت سابقاً بتقيح جلد الوجه و أُقترح أنها متغيّر للعّد ثم صُنّفت كمتغيّر للوردية في عام 1992 و سُمّيت بالوردية الخاطفة. (145)

تميل لإصابة الإناث بالأعمار بين 20-40 سنة. (145) بينما ذُكرت حالات قليلة جداً لإصابة الذكور و الأطفال. (146,147)

تتصف بطفح وجهي مفاجئ من بثرات كبيرة ملتحمة ، كيسات و عقيدات مع حمامى ووذمة منتشرتين، تصيب مركز الوجه والجبهة والذقن وتختلف عن العد الشديد بغياب الزؤانات. (148)

تبدأ غالباً بعد محرّض كالحمل ، مانعات الحمل الفموية، الشدة العاطفية أو تناول الكحول. (149) قد يشير ترافق هذه الحالة مع العوامل الهرمونية والمحرّضات الانفعالية إلى أثر كامن لاضطراب التنظيم الوعائي العصبي بآليتها المرضية بشكل مشابه للنمط الحمامي متوسع الشعريات للوردية. (150)

تُعالج بشوط قصير من البريدنيزولون الفموي 40-60 ملغ يومياً ، يُتبع بعد أسبوعين بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوين الفموي مع تخفيض تدريجي للستيروئيد والاستمرار على الإيزوتريتينوين للوصول به

للجرعة التراكمية 150 ملغ/كغ.⁽¹⁵¹⁾

كما يمكن أن تُستخدم الصادات الفموية كالتتراسكلينات بالمشاركة مع الستيرويدات الجهازية حيث أنها تقشل بإعطاء أي تحسن عند استخدامها كعلاج وحيد، ويستخدم الإريثرومايسين الفموي مع أو بدون الستيرويدات للمريضات الحوامل المصابات بالوردية الخاطفة حيث أن الإيزوتريتينوين والتتراسكلينات كلها ممنوعة الاستخدام أثناء الحمل.⁽¹⁴⁹⁾



الشكل (11): التهاب شديد وبثرات في الوردية الخاطفة.⁽⁵⁴⁾

10-4- متلازمة موريهان Morbihan syndrome:

تُسمى كذلك بوذمة الوجه الصلبة solid facial edema.⁽⁵⁴⁾

اضراب نادر، غير معروف السبب لكن اقترح أن الالتهاب المزمن و نوب الوردية المتكررة تؤدي لاضطراب التنظيم الموضعي للأوعية اللمفية والانسداد اللمفي بالحببيومات والناسجات.⁽¹⁵²⁾

تتظاهر بحمامى ثابتة مع وذمة قاسية غير انطباعية، تشمل الثلثين العلويين من الوجه وبخاصة الأجنان، الخدين، الأنف والمقطب.⁽⁵⁴⁾

يظهر التشريح المرضي وذمة أدمية، تليف حول الجريبات، رشاحة حول الأوعية وحول الجريبات مكونة من الخلايا اللمفاوية والخلايا البدينة.⁽¹⁵³⁾

علاجها صعب، قد تفيد مضادات الهيستامين عند بعض المرضى، لكن أفضل النتائج كانت بإعطاء الإيزوتريتينوين لمدة طويلة، إذ كشف أحد التقارير أثناء علاج خمسة مرضى بجرعة 40-80 ملغ من الإيزوتريتينوين لمدة سنتين أنه لم يبدأ التحسن الجوهري إلا بعد 6 أشهر من العلاج. (154)



الشكل (12): وذمة الوجه الصلبة: تورم قاسٍ للقسم العلوي من الوجه و نلاحظ التجاعيد تحت العينين التي تشير لوجود وذمة. (65)

10-5- التهاب الجلد حول الفوهات Periorificial dermatitis:

يغطي هذا المرض مصطلحين هما التهاب الجلد حول الفم، و التهاب الجلد حول العين، يرتبط بقوة بالاستخدام المطول للستيروئيدات الموضعية وكلما زادت قوة الستيروئيد المطبق كلما ازدادت احتمالية الإصابة. (155) كما أن الأشكال الاستنشاقية من الستيروئيدات وبخاخات الربو متورطة في هذا المرض. (156)

الآلية الإيمراضية: كما هو الحال في الوردية المحرّضة بالستيروئيدات يرجح أن هناك علاقة مهمة لاضطراب البيئة الميكروبية على سطح الجلد. (157) كما أفترض وجود ضعف في الحاجز الجلدي كعامل إيمراضي إضافي لارتباط المرض أحياناً مع الأكزيما التأتبية ومع استخدام المنتجات المهيجة للجلد. (158) معظم المرضى من النساء بين سن 20 و 45 سنة لكنه قد يصيب الأطفال أيضاً. (159)

يتظاهر على شكل حطاطات وبثرات بحجم رأس الدبوس وحيدة الشكل بالإضافة للطخات حمامية عليها وسوف رقيقة، تتوزع على المناطق حول الفوهات (الأشيع حول الفم ثم حول الأنف وحول العين).⁽⁵⁴⁾

ويعفّ بشكل مميز عن الحافة القرمزية للشفاه.⁽¹⁵⁵⁾

التدبير: العامل الأهم هو إيقاف تطبيق الستيروئيدات الموضعية. كما في بقية الاضطرابات المحدثة بالستيروئيدات، فإنه لا بد من استخدام ستيروئيد موضعي أقل قوة لتخفيف التوهج عند إيقاف المستحضر الستيروئيدي الأقوى.⁽⁶⁵⁾

يُعالج بفعالية بشوط من التتراسكلين الفموي أو الدوكسيسيكليين أو الأزيثرومايسين، الإريثرومايسين الموضعي أو الميترونيدازول الموضعي لمدة 4 أسابيع.⁽¹⁵⁵⁾ وفي حال عدم المعالجة مع استمرار استخدام الستيروئيدات الموضعية فقد يستمر التهاب الجلد حول الفم لسنوات.⁽¹⁶⁰⁾



الشكل (13): التهاب الجلد حول الفوهات :حطاطات وبثرات بحجم رأس الدبوس وحيدة الشكل بالإضافة للطخات حمامية عليها وسوف رقيقة حول الأنف والفم.⁽⁵⁴⁾

10-6- الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب Idiopathic facial aseptic granuloma:

أول ما وُصِفَ في 1999 من قبل مجموعة أطباء جلدية فرنسيين ودُعِيَ بتقَيِّح جلد الوجه البارد pyodermite froide du visage بسبب تشابهه مع الخراج لكن مع علامات التهابية قليلة جداً. هو حالة سليمة تحدث عند الأطفال بين عمر 11 شهراً و13 سنة.^(161,162)

يتصف بعقيدات وجهية التهابية غير مؤلمة تتظاهر عادةً كأفة وحيدة متوضعة في منطقة محددة من الخد مثلثة الشكل، محددة بالحافة الخارجية للحجاج والزواوية الشفوية وفص الأذن. سير الحبيبوم مُطوّل ويُشفى عادةً عفويًا دون تندب. (161,163)

في دراسة شملت 38 طفلاً في فرنسا وُجد أن 40% من المرضى المصابين بالحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب لديهم اثنين أو أكثر من معايير الوردية. (164)

أظهر التصوير بالألوان فوق الصوتية موجودات مختلفة حسب تطور الآفات، تبدأ بأفة لا متجانسة، ناقصة الصدى مع حواف غير واضحة الحدود وزيادة التوعي في المحيط و/أو الداخل، بينما يتغير ذلك مع الوقت إلى آفة ناقصة الصدى أيضاً لكن متجانسة مع حدود أوضح وتوَع قليل لذلك تعد الأمواج فوق الصوتية أداة مفيدة في التشخيص التفريقي ومتابعة الأطفال المُصابين بهذا الحبيبوم. (165)



الشكل (14): الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب، نلاحظ عقيدة حمامية على خد طفل قبل وبعد المعالجة ، كما نلاحظ المثلث الدالّ على أشيع مناطق تطور الحبيبوم الوجهي العقيم مجهول السبب. (166)

11-الاختلاطات والإمراضيات المرافقة:

بصورة عامة لا يعاني مرضى الوردية من اختلاطات فيزيائية، لكن ذكرت دراسة أن مرضى الوردية مُعرّضون بشكل أكبر للداء القلبي الوعائي مقارنةً مع أفراد من نفس العمر والجنس. (48)

للوردية تأثير اجتماعي مهم خاصة عند مرضى التوهج والإناث ومرضى فيمة الأنف. (65)

دُكر حدوث الشقيقة ذكراً أشيع عند مرضى الوردية. (65)

يمكن أن يخفي نسيج الغيمة سرطانة قاعدية الخلايا عند مرضى فيمة الأنف لذا يجب عدم إغفال احتمال ترافق الورم عند مرضى هذا النمط من الوردية. (65)

12- الإنذار: (65)

الوردية مرض مزمن والعلاجات غير شافية، ومن الضروري عادةً أن نستمر بالعلاج لنحافظ على الاستجابة.

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

كما قد يستمر احمرار الجلد حول الآفات الحطاطية البثرية بعد شفاؤها ويُساهم في احمرار الوجه.

تميل قيمة الأنف إلى الترقى مما قد يشوّه شكل الأنف في حال عدم العلاج.

الوردية العينية مزمنة أيضاً إذ يميل الجفاف للاستمرار كعرض ثابت بينما تحدث الآفات الالتهابية كالبردة والشّعيرة بشكل متقطع، وعند عدم العلاج يؤهب الجفاف للخمج الجرثومي الثانوي خاصة بالعنقوديات المذهبة كما دُكرت اختلاطات أشد لكن بصورة نادرة كتليف الملتحمة والتهاب القرنية النقطي وتوعي القرنية.

القسم العملي

الجزء الثاني : منهج البحث

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد

مكان الدراسة :

تمت الدراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي بدمشق .

مدة الدراسة :

عام كامل (2022-2023)

التكلفة :

لا توجد، فقط تكاليف المادة الدوائية على المريض.

تصميم الدراسة :

دراسة تجريبية مستقبلية مقارنة عشوائية غير معمة.

Open labeled randomized comparative prospective trial

عينة الدراسة :

من مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية ممن تحقق فيهم الشروط المطلوبة للدخول في الدراسة.

معايير الدخول:

1- مرضى العد الوردية الحطاطية البثرية المثبت سريرياً درجة 1 و 2 و 3.

2- العمر فوق 12 سنة.

3- عدم تطبيق أو تناول أي دواء في الشهر السابق للعلاج.

معايير الاستبعاد:

1- الحمل والإرضاع.

2- أمراض قلبية أو كبدية.

3- المرضى المثبطون مناعياً.

4- الحساسية الضيائية.

5- الحساسية تجاه أي من الدواءين.

حجم العينة وطريقة الاختيار :

تمّ حساب حجم العينة وفق برنامج G Power ، وتبيّن أنّه يجب ألا يقلّ عن 30 مريض (15 مريض لكلّ ذراع). بلغ عدد المرضى الذين حقّقوا معايير الدّخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى 45 مريضاً، وقد وزعوا بشكل عشوائيّ رقميّ (حيث وُضع المرضى ذوو الأرقام الفردية ضمن المجموعة الأولى والمرضى ذوو الأرقام الزوجية ضمن المجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز. انقطع التواصل مع 4 مريض من المجموعة الأولى و مريض واحد من المجموعة الثانية، لذا استبعدت بياناتهم وأجريت الدّراسة الإحصائية على بيانات المرضى الذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة، أي على بيانات 40 مريضاً (20 في المجموعة الأولى و 20 في المجموعة الثانية).

طريقة الدراسة:

تم التأكّد من توفّر شروط الدراسة وغياب شروط الاستبعاد في الزيارة البدئية ، أُطلع المريض على الدراسة وأخذت الموافقة المستنيرة منه ثم أخذت قصته السريرية مفصلة بشكل يشمل (العمر، السكن، السوابق) وأجري الفحص السريري له. وقد تم إعطاء كل مريض دخل الدراسة رقماً بحسب تاريخ مراجعته للمشفى ثم تم توزيع المرضى إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى : شملت 20 مريضاً عُولجوا بأقراص الإفركتين الفمويّ بجرعة 0,2 ملغ/كغ وتعاد بعد أسبوع وذلك على معدة فارغة.

المجموعة الثانية : شملت 20 مريضاً عُولجوا بكبسولات الدوكسيسيكليين الفمويّ بجرعة 100 ملغ يومياً لمدة شهر وذلك بعد الطعام مع شرب كمية كبيرة من الماء وعدم الاستلقاء لمدة نصف ساعة على الأقل. مع تطبيق واقٍ شمسيّ عامل حمايته 30 أو أكثر لكلتا المجموعتين.

متابعة المرضى:

تم تقييم المرضى عند الزيارة البدئية ومتابعتهم بعد أسبوعين وبعد شهر لتقييم التحسن وظهور التأثيرات الجانبية، وبعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج لتقييم النكس حيث:

1. في الزيارة البدئية (0) عند القبول: شُخصت الوردية سريريًا ، وُحددت شدتها حسب معيار قياس شدة الوردية Rosacea severity rating الموضح في الجدول رقم 4، حيث تم عد الحطاطات و البثرات وتقييم شدة الحمamy وتوسع الشعريات ، تسجيل معلومات المريض، البدء بالعلاج.

2. الزيارة (1) :بعد أسبوعين من بدء العلاج، تم عد الحطاطات و البثرات وتقييم شدة الحمamy وتوسع الشعريات ، تقييم التحسن من عدمه لكل مشعر من المشعرات الأربعة الرئيسية ، تسجيل حدوث أي تأثير جانبي وتدبيره.

3. الزيارة (2) : بعد شهر من بدء العلاج، تم عد الحطاطات و البثرات وتقييم شدة الحمamy وتوسع الشعريات ، تقييم التحسن من عدمه لكل مشعر من المشعرات الأربعة الرئيسية ، تسجيل حدوث أي تأثير جانبي وتدبيره.

4. الزيارة (3) :مراجعة المرضى المستجيبين على العلاج (بأي مشعر) بعد ثلاثة أشهر من بدء العلاج لمتابعة النكس، وتم تحديد النكس عند ارتفاع قيمة أي رقم من أرقام المشعرات الأربعة المدروسة.

الجدول (4): معَدّل شدة الوردية Rosacea Severity Rating (48)

Severity Scale سلم الشدة				
المشعر السريري	0	1	2	3
الحمamy	لا يوجد	خفيف	متوسط	شديد
الحطاطات	0	1-10	11-20	<20
البثرات	0	1-10	11-20	<20
توسع الشعريات	لا يوجد	خفيف	متوسط	شديد

و قُيِّمَت الاستجابة في نهاية فترة العلاج وقُسمَت إلى 4 درجات :

- استجابة ممتازة : زوال كافة الآفات .
- استجابة جيدة : تحسن 3 متغيرات على الأقل.
- استجابة متوسطة : تحسن متغيرين على الأقل.
- استجابة سيئة : تحسن متغير واحد فقط، أو عدم تحسن الآفات بعد العلاج.

الاعتبارات الأخلاقية:

أخذت موافقة جميع المرضى قبل العلاج (الموافقة المستنيرة) وأُجيبَت تساؤلاتهم حول مرضهم، الطرق العلاجية والآثار الجانبية الممكنة، مع الحفاظ على سرية المعلومات الشخصية للمريض، ولقد سُمح للمرضى بالخروج من الدراسة متى شاءوا، ولم يترتب عليهم أية تكاليف باستثناء تكلفة المادة الدوائية.

استبيان مرضى الوردية:

❖ معلومات المريض:

✓ رقم بطاقة المشفى:

✓ الاسم:

✓ العمر:

✓ الجنس:

✓ الحالة الاجتماعية:

✓ العمل:

✓ السكن:

✓ رقم الهاتف:

✓ السوابق الشخصية:

التحسية:

الدوائية:

المرضية:

❖ الزيارة الأولى: التاريخ:

1. توصيف الآفات والفحص السريري:

درجة الحمى: توسع الشعريات: عدد البثرات: عدد الحطاطات:

2. العلاجات السابقة في حال وجودها:

3. تصوير فوتوغرافي للمريض قبل البدء بالعلاج:

الجدول (5): مشعرات الاستجابة وفترات المراقبة:

الزيارة / الاستجابة	البدئية	بعد أسبوعين	بعد شهر	بعد 3 أشهر من العلاج
الحمامي (مشعر)				
توسع الشعريات (مشعر)				
الحطاطات (مشعر - عدد)				
البثرات (مشعر - عدد)				

الجدول (6): الآثار الجانبية عند مرضى مجموعة الإفركمكتين:

الزيارة / الآثار الجانبية	ألم بطني	غثيان	عسر هضم
البدئية			
بعد أسبوعين			
بعد شهر			

الجدول (7): الآثار الجانبية عند مرضى مجموعة الدوكسيسيسكلين:

الزيارة / الآثار الجانبية	ألم بطني	غثيان	عسر هضم
البدئية			
بعد أسبوعين			
بعد شهر			

الموافقة المستنيرة:

شُرِحت طريقة العلاج بالتفصيل للمرضى الداخليين بالدراسة وأُخِذَت موافقتهم بواسطة توقيهم على ورقة الموافقة المستنيرة فيما يلي نموذج عنها.

الموافقة المستنيرة:

أنا الطَّبِيبَةُ رزان وسوف أقوم بإجراء دراسة بعنوان:

"دراسة فعالية العلاج بالإفرمكتين الفموي بالمقارنة مع الدوكسيسيكليين الفموي في علاج الوردية الحطاطية البثرية." حيث سيعطى الإفرمكتين الفموي بجرعة 0,2 ملغ/كغ وتعاد بعد أسبوع بينما سيعطى الدوكسيسيكليين الفموي بجرعة 100 ملغ يومياً لمدة شهر.

هدف البحث: تقييم فعالية وأمان الإفرمكتين الفموي في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

الآثار الجانبية: ألم بطني، غثيان، اقياء، عسر هضم، صداع.

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.

سيُخصَّص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.

تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طَيَّ السر والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث.

-في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التالي: الطَّبِيبَةُ رزان وسوف 0937058687

-اسم المشارك

-أقر بأنني قرأت هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرِحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيحت لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتعطع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطَّبِيبَةُ رزان وسوف في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في توقيع المشارك:

يُملأ من قبل الباحث:

-أقر بأنني شرحت للمشارك أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

دمشق في

توقيع الباحث

تحليل البيانات والأساليب الإحصائية المستخدمة :

بعد جميع بيانات الدراسة، تمت المعالجة الإحصائية اللازمة للبيانات، بحساب العدد والنسب المئوية، والمتوسطات الحسابية، والانحرافات المعيارية. وتم إجراء الاختبارات الإحصائية عند المستوى $\alpha=0.05$ حيث تم استخدام الاختبارات التالية:

- اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests): ويستخدم لمقارنة فئات مجموعتي المعالجة، حيث تم استخدامه في الدراسة الحالية من أجل مقارنة فئات الجنس حسب طريقة العلاج ولمقارنة والآثار الجانبية حسب طريقة العلاج.

- اختبار (Independent T-Test): ويستخدم لمقارنة متوسطي المتغيرات الكمية حسب مجموعتي المعالجة، حيث تم استخدامه في الدراسة الحالية من أجل مقارنة متوسط العمر حسب طريقة العلاج ولمقارنة متوسط مدة الشكاية حسب طريقة العلاج ومقارنة متغيرات أخرى.

جميع هذه الاختبارات تعتمد على قيمة P-Value فإذا كانت قيمة P-Value أكبر من 0.05 يعتبر الفرق المشاهد غير دال إحصائياً (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة) والعكس بالعكس، حيث أن أي قيمة P-Value أقل من 0.05 يعتبر الفرق دال إحصائياً أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية.

جميع هذه المؤشرات والاختبارات تمت باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية SPSS V28.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

الدراسة الوصفية:

أُجريت الدراسة الإحصائية على بيانات المرضى الذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة، أي على بيانات 40 مريضاً (20 في المجموعة الأولى و 20 في المجموعة الثانية).

دُرست صفات العينة المأخوذة من حيث توزيعها على طريقة العلاج، متوسط الأعمار و التركيب الجنسي لكل مجموعة ، ومتوسط مشعر الحطاطات لكل مجموعة قبل وخلال وبعد العلاج ، متوسط مشعر البثرات لكل مجموعة قبل وخلال وبعد العلاج، بالإضافة لشدة الحماى لكل مجموعة قبل وخلال وبعد العلاج وشدة توسع الشعريات لكل مجموعة قبل وخلال وبعد العلاج ، وقورنت النتائج بين المجموعتين.

دُرست التأثيرات الجانبية في كل مجموعة، وقورنت مع التأثيرات الجانبية للمعالجة في المجموعة الثانية. دُرست الاستجابة في نهاية العلاج وقورنت بين المجموعتين بالإضافة لدراسة النكس بعد 3 أشهر من العلاج من حيث ارتفاع قيمة أي رقم من أرقام المشعرات الأربعة المدروسة .

1-توصيف العينة (المقارنة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة البدئية):

1-1. حسب طريقة العلاج:

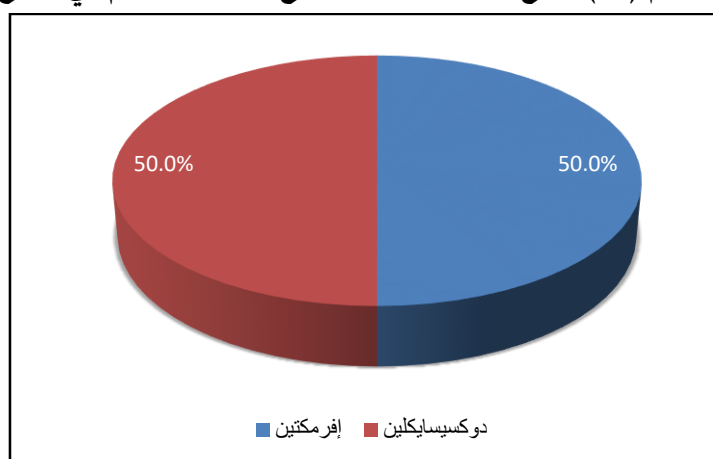
الجدول رقم (8) يبين توزيع عينة الدراسة في المجموعتين وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج

Chi-Square Tests		النسبة المئوية	التكرار	المجموعة
P-Value	Chi-Square			
0.999	0.001	50.0%	20	إفرمكتين
		50.0%	20	دوكسيسيكليين
		100%	30	المجموع

توزع أفراد العينة إلى مجموعتي علاج، شملت المجموعة الأولى 20 مريضاً وهي مجموعة المعالّجين بالإفرمكتين بنسبة 50% ، وشملت المجموعة الثانية 20 مريضاً وهي مجموعة المعالّجين بالدوكسيسيكليين بنسبة 50%.

بتطبيق اختبار كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value= 0.999) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد أفراد العينة حسب العلاج المستخدم (إفرمكتين - دوكسيسيكليين) عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (15): توزيع عينة الدراسة وفقاً لنوع الدواء المستخدم في العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لطريقة العلاج.

2-1. حسب العمر:

الجدول رقم (9) المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج

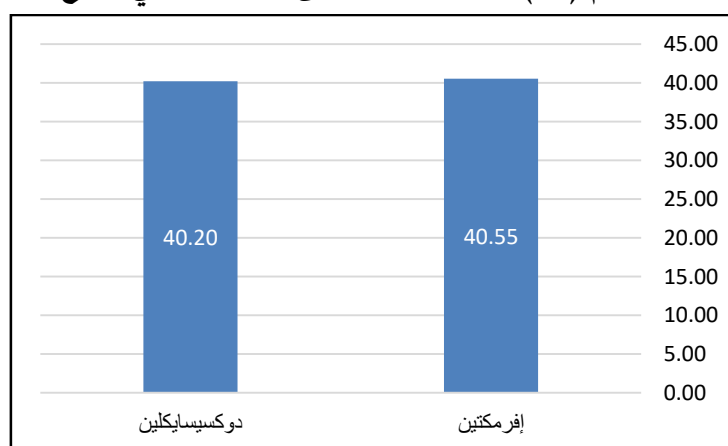
اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة
P-Value	t						
0.827	0.221	47	35	3.734	40.55	20	إفركتين
		51	30	6.031	40.20	20	دوكسيسيكليين
		51	30	4.955	40.38	40	Total

من الجدول السابق نجد: تراوحت أعمار أفراد العينة من 30 سنة إلى 51 سنة، بمتوسط (40.38 ± 4.955) سنة، وفي مجموعة العلاج بالإفركتين تراوحت أعمار المرضى من 35 سنة إلى 47 سنة بمتوسط (40.55 ± 3.734) سنة، أما في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين كان العمر بين 30 سنة و 51 سنة بمتوسط (40.20 ± 6.031) سنة.

وبإجراء المقارنة بين أعمار مجموعتي العلاج باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.827$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركتين - دوكسيسيكليين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (16) متوسط عمر المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة للعمر

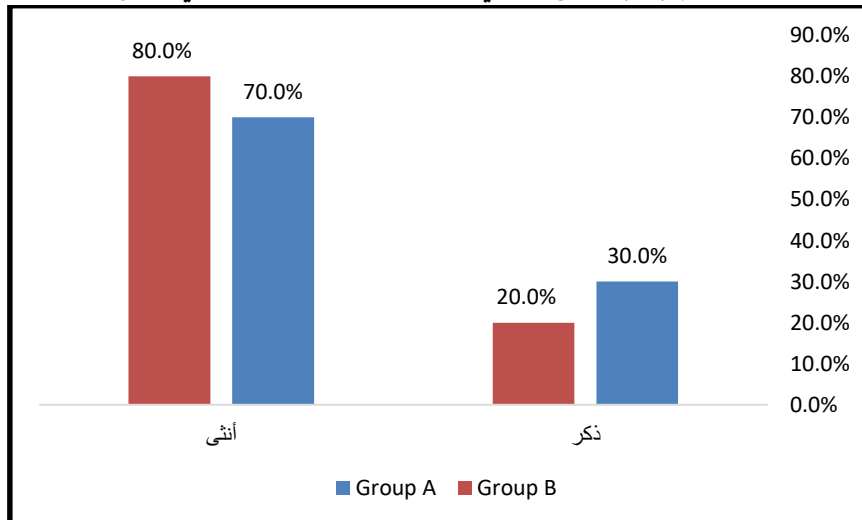
3-1. حسب الجنس:

الجدول رقم (10) التوزيع التكراري والنسبي للجنس وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات الجنس وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج		الجنس	
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكلين	إفركتين		
0.465	0.533	10	4	6	العدد	ذكر
		25.0%	20.0%	30.0%	النسبة المئوية	
		30	16	14	العدد	أنثى
		75.0%	80.0%	70.0%	النسبة المئوية	
		40	20	20	العدد	المجموع
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية	

من الجدول السابق نجد أن (25%) من أفراد العينة ذكور و (75%) إناث. في مجموعة العلاج بالإفركتين نجد أن (30%) ذكور و (70%) إناث. في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكلين نجد أن (20.0%) ذكور و (80.0%) إناث. وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة للجنس باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.465$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الجنس بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركتين - دوكسيسيكلين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (17) التوزيع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة للجنس .

1-4. عدد الحطاطات :

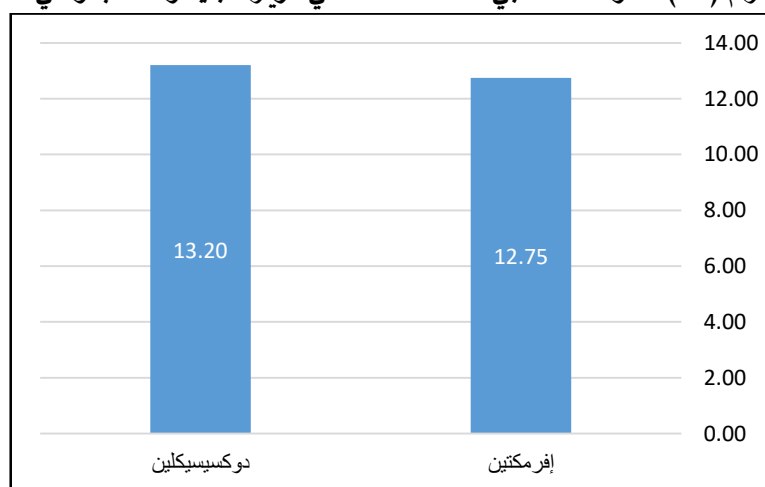
الجدول رقم (11) المتوسط والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لعدد الحطاطات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات في الزيارة البدئية وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة
P-Value	t						
0.777	-0.285	22	7	4.854	12.75	20	إفركتين
		25	7	5.126	13.20	20	دوكسيسيكلين
		25	7	4.933	12.98	40	Total

تراوح عدد الحطاطات في مجموعة العلاج بالإفركتين بين 7 و 22 بمتوسط (12.75 ± 4.854) ،
تراوح عدد الحطاطات في مجموعة بالدوكسيسيكلين بين 7 و 25 بمتوسط (13.20 ± 5.126) .

وبإجراء اختبار Independent T-Test للمقارنة بين المجموعتين لمعرفة فيما إذا كان هناك فرق بين متوسطي عدد الحطاطات نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.777$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الحطاطات في الزيارة البدئية لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركتين-دوكسيسيكلين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (18) المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لعدد الحطاطات

5-1. عدد البثرات:

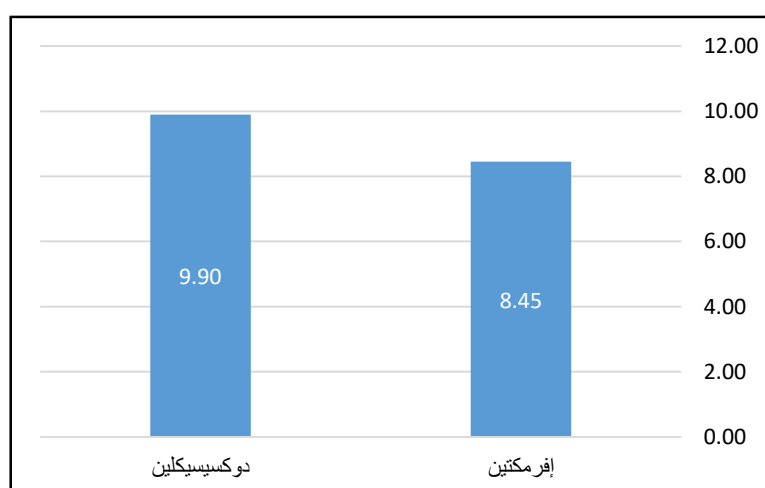
الجدول رقم (12) المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد البثرات في الزيارة البدئية وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة
P-Value	t						
0.448	-0.767	21	1	5.889	8.45	20	إفركيتين
		23	3	6.060	9.90	20	دوكسيسيكليين
		23	1	5.944	9.18	40	Total

تراوح عدد البثرات في مجموعة العلاج بالإفركيتين بين 1 و 21 بمتوسط (8.45 ± 5.889) ، بينما تراوح عدد البثرات بالدوكسيسيكليين تراوح عدد البثرات بين 3 و 23 بمتوسط (9.90 ± 6.060) .

وبإجراء اختبار Independent T-Test للمقارنة بين المجموعتين لمعرفة فيما إذا كان هناك فرق بين متوسطي عدد البثرات نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.777$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد البثرات في الزيارة البدئية لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركيتين - دوكسيسيكليين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (19) المتوسط الحسابي لعدد البثرات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لعدد البثرات .

1-6. شدة الحمamy :

الجدول رقم (13) التوزع التكراري والنسبي لشدة الحمamy في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار

Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة الحمamy في الزيارة البدئية وفقاً لنوع العلاج

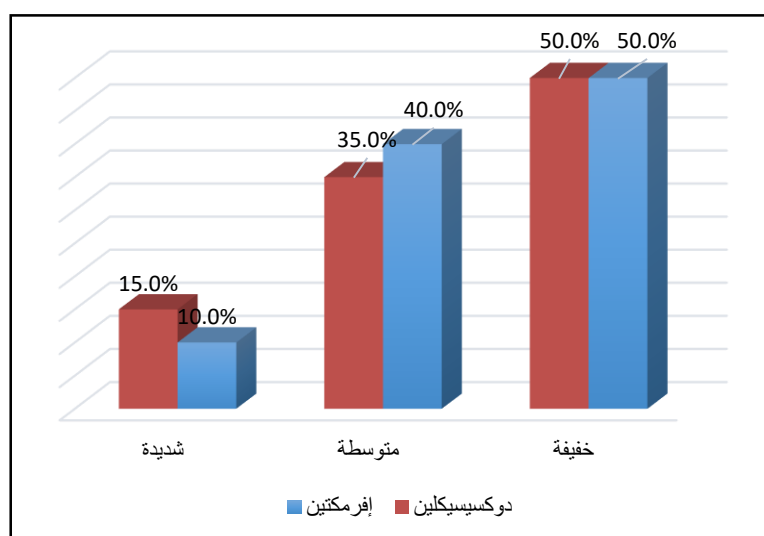
Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكليين	إفرمكتين			
0.875	0.267	20	10	10	العدد	خفيفة	الحمامى
		50.0%	50.0%	50.0%	النسبة المئوية		
		15	7	8	العدد	متوسطة	
		37.5%	35.0%	40.0%	النسبة المئوية		
		5	3	2	العدد	شديدة	
		12.5%	15.0%	10.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

في مجموعة العلاج بالإفركمكتين نجد أن (50%) لديهم حمamy خفيفة و(40%) حمamy متوسطة و(10%) حمamy شديدة.

في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين نجد أن (50%) لديهم حمamy خفيفة و(35%) متوسطة و(15%) شديدة.

ولمعرفة فيما إذا كان هناك فرق بين تكرارات شدة الحمamy وفقاً لنوع العلاج تم إجراء اختبار (Chi-Square) للمقارنة بين المجموعتين، كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.875) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات درجة شدة الحمamy بين مجموعتي الدراسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (20) التوزيع النسبي لشدة الحمى في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لشدة الحمى .

1-7. شدة توسع الشعريات:

الجدول رقم (14) التوزيع التكراري والنسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج

اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة توسع الشعريات في الزيارة البدئية وفقاً لنوع العلاج

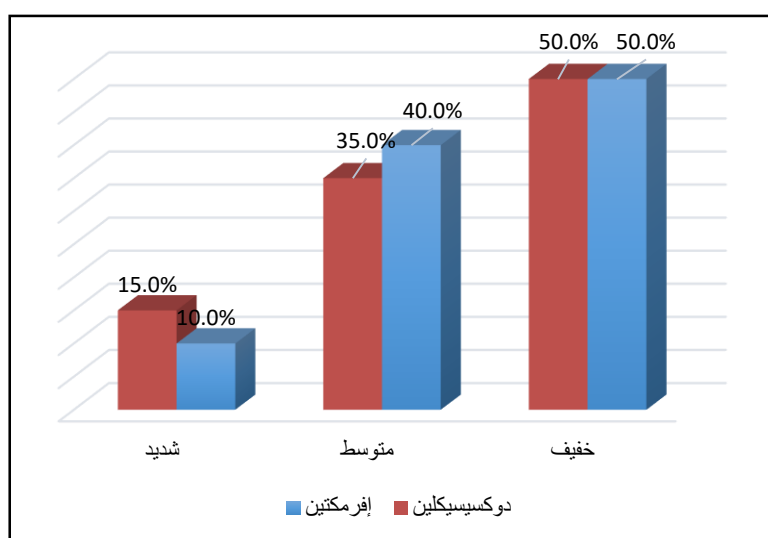
Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكليين	إفرمكتين			
0.875	0.267	20	10	10	العدد	خفيف	توسع الشعريات
		50.0%	50.0%	50.0%	النسبة المئوية		
		15	7	8	العدد	متوسط	
		37.5%	35.0%	40.0%	النسبة المئوية		
		5	3	2	العدد	شديد	
		12.5%	15.0%	10.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

في مجموعة العلاج بالإفركتين نجد أن (50%) لديهم توسع شعريات خفيف و(40%) توسع شعريات متوسط و(10%) توسع شعريات شديد.

في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين نجد أن (50%) لديهم توسع شعريات خفيف و(35%) توسع شعريات متوسط و(15%) توسع شعريات شديد.

ولمعرفة فيما إذا كان هناك فرق بين تكرارات شدة توسع الشعريات وفقاً لنوع العلاج تم إجراء اختبار (Chi-Square) للمقارنة بين المجموعتين، كانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0.875) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha=0.05$) أي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات درجة شدة توسع الشعريات بين مجموعتي الدراسة عند مستوى دلالة إحصائية ($\alpha=0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (21) التوزيع النسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة البدئية وفقاً لمجموعتي العلاج



وبالتالي يوجد تجانس بين مجموعتي الدراسة من حيث التوزيع بالنسبة لشدة توسع الشعريات .

النتائج العلاجية:

2- المقارنة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين):

2-1. عدد الحطاطات:

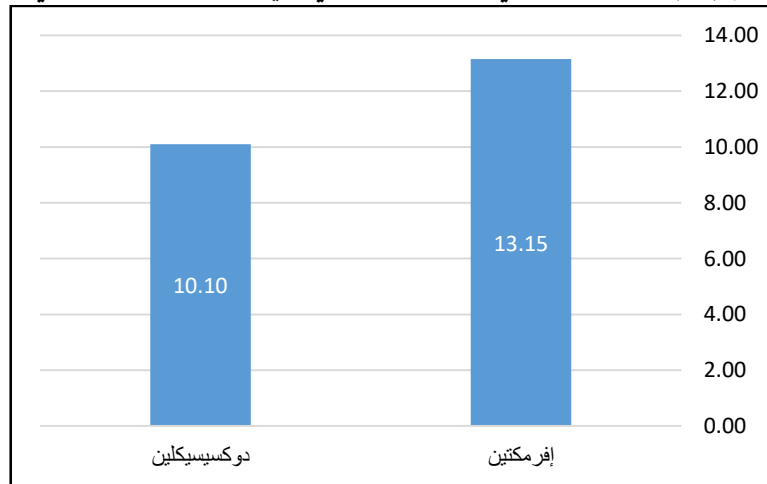
الجدول رقم (15) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد الحطاطات في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة
P-Value	t						
0.046	2.066	23	8	4.977	13.15	20	إفركيتين
		20	5	4.340	10.10	20	دوكسيسيكليين
		23	5	4.861	11.63	40	Total

تراوح عدد الحطاطات في مجموعة العلاج بالإفركتين بين 8 و 23 بمتوسط (13.15 ± 4.977) ، بينما تراوح عدد الحطاطات في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين بين 5 و 20 بمتوسط (10.10 ± 4.340) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الحطاطات في الزيارة الأولى باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.046$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الحطاطات في الزيارة الأولى لأفراد العينة بالنسبة لمجموعي العلاج (إفركتين - دوكسيسيكليين) لصالح الدوكسيسيكليين عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (22) المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعي العلاج



2-2. عدد البثرات:

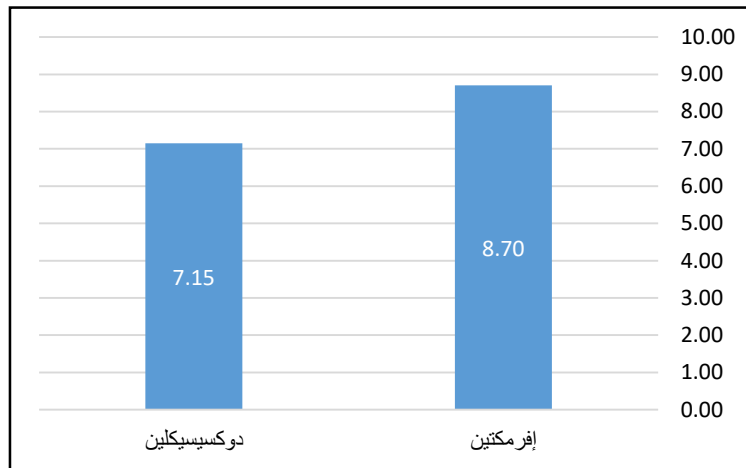
الجدول رقم (16) المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد البثرات في الزيارة الأولى وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة
P-Value	t						
0.343	0.960	21	1	5.805	8.70	20	إفركتين
		18	2	4.295	7.15	20	دوكسيسيكليين
		21	1	5.101	7.93	40	Total

تراوح عدد البثرات في مجموعة العلاج بالإفركتين من 1 إلى 21 بمتوسط (8.70 ± 5.805) ، بينما تراوح عدد البثرات في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين من 2 إلى 18 بمتوسط (7.15 ± 4.295) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد البثرات في الزيارة الأولى باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.343$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد البثرات في الزيارة الأولى لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركتين - دوكسيسيكليين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (23) المتوسط الحسابي لعدد البثرات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج



2-3. شدة الحمamy:

الجدول رقم (17) التوزيع التكراري والنسبي للحمamy وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الأولى ونتائج اختبار Chi-Square

Square لمقارنة تكرارات شدة الحمamy وفقاً لنوع العلاج في الزيارة الأولى

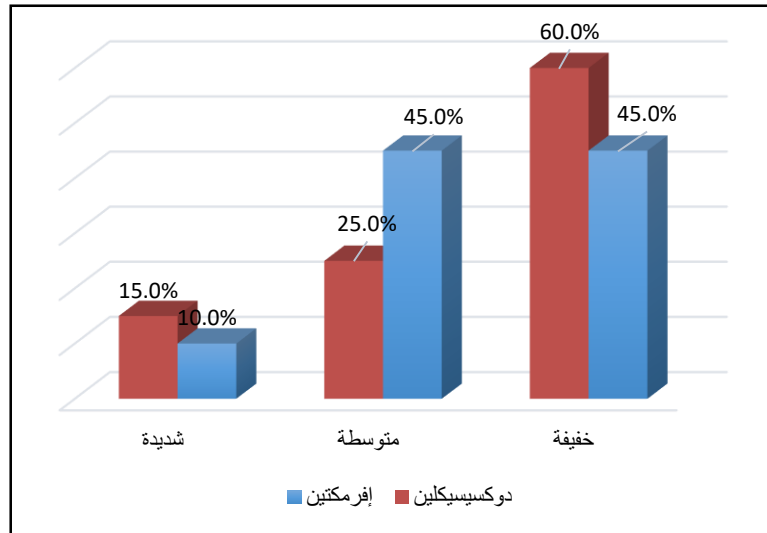
Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكلين	إفركيتين			
0.412	1.771	21	12	9	العدد	خفيفة	الحمامى
		52.5%	60.0%	45.0%	النسبة المئوية		
		14	5	9	العدد	متوسطة	
		35.0%	25.0%	45.0%	النسبة المئوية		
		5	3	2	العدد	شديدة	
		12.5%	15.0%	10.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

في مجموعة العلاج بالإفركتين: نجد أن (45%) لديهم حمى خفيفة و(45%) حمى متوسطة و(10%) حمى شديدة.

وفي مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين: نجد أن (60%) لديهم حمى خفيفة و(25%) حمى متوسطة و(15%) حمى شديدة.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لمقارنة شدة الحمى باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.412$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات شدة الحمى بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركتين - دوكسيسيكليين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (24) التوزيع النسبي لشدة الحمى في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج



2-4. توسع الشعريات:

الجدول رقم (18) التوزيع التكراري والنسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة توسع الشعريات وفقاً لنوع العلاج في الزيارة الأولى

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكلين	إفركيتين			
0.778	0.503	19	10	9	العدد	خفيف	توسع الشعريات
		47.5%	50.0%	45.0%	النسبة المئوية		
		16	7	9	العدد	متوسط	
		40.0%	35.0%	45.0%	النسبة المئوية		

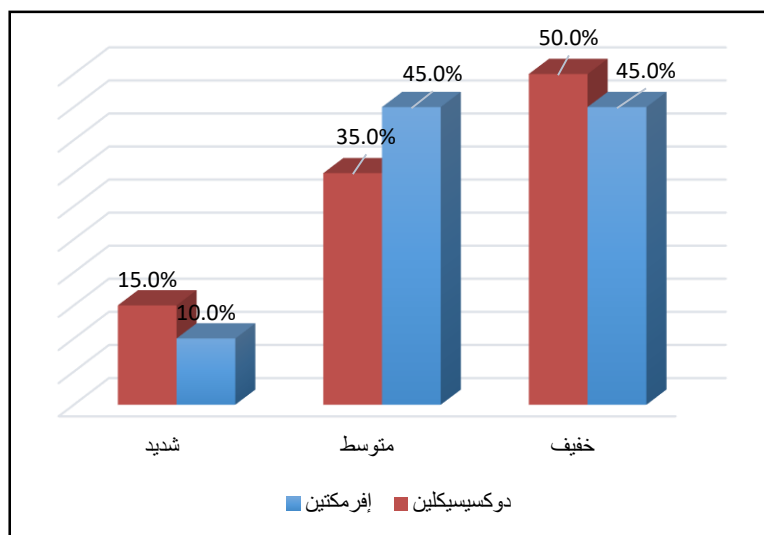
		5	3	2	العدد	شديد	
		12.5%	15.0%	10.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

في مجموعة العلاج بالإفرمكتين: نجد أن (45%) لديهم توسع شعريات خفيف و(45%) توسع شعريات متوسط و(10%) توسع شعريات شديد.

في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين: نجد أن (50%) لديهم توسع شعريات خفيف و(35%) توسع شعريات متوسط و(15%) توسع شعريات شديد.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لمقارنة شدة توسع الشعريات باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.778$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات شدة توسع شعريات بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفرمكتين - دوكسيسيكليين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (25) التوزيع النسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة الأولى وفقاً لمجموعتي العلاج



3-المقارنة بين مجموعتي الدراسة في الزيارة الثانية (بعد شهر):

3-1. عدد الحطاطات:

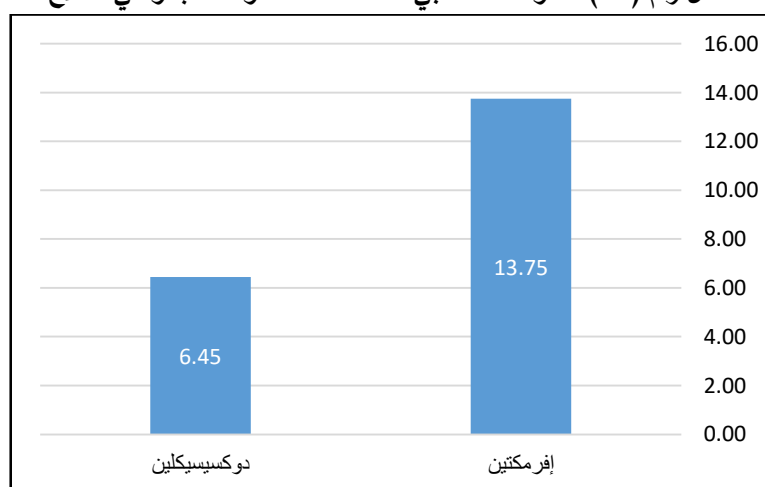
الجدول رقم (19) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد الحطاطات في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة
P-Value	t						
0.001	5.703	24	9	4.983	13.75	20	إفرمكتين
		11	2	2.819	6.45	20	دوكسيسيكليين
		24	2	5.443	10.10	40	Total

في الزيارة الثانية: عدد الحطاطات في مجموعة العلاج بالإفرمكتين من 9 إلى 24 بمتوسط (13.75 ± 4.983) ، بينما تراوح عدد الحطاطات في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين من 2 إلى 11 بمتوسط (6.45 ± 2.819) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد الحطاطات في الزيارة الثانية باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد الحطاطات في الزيارة الثانية لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفرمكتين - دوكسيسيكليين) لصالح الدوكسيسيكليين عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (26) المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات وفقاً لمجموعتي العلاج



3-2. عدد البثرات:

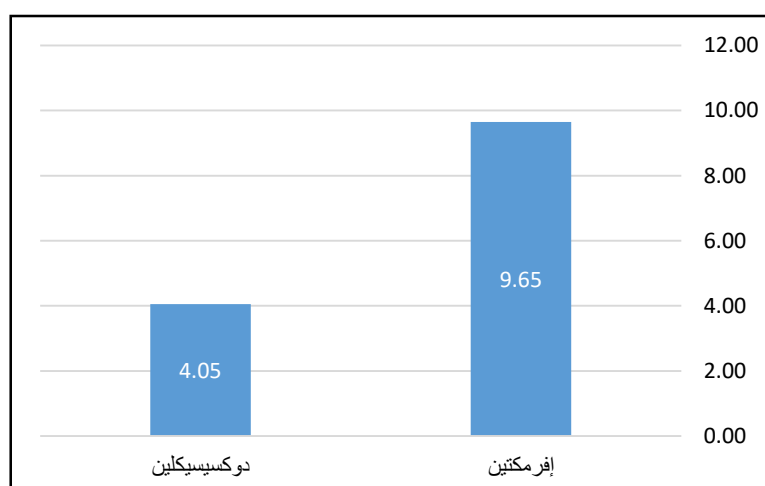
الجدول رقم (20) المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد البثرات في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج

Independent T-Test		أكبر قيمة	أصغر قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	العدد	المجموعة	عدد البثرات
P-Value	t							
0.001	4.010	21	2	5.824	9.65	20	إفركتين	
		11	1	2.982	4.05	20	دوكسيسيكليين	
		21	1	5.376	6.85	40	Total	

في الزيارة الثانية: تراوح عدد البثرات في مجموعة العلاج بالإفركتين من 2 إلى 21 بمتوسط (9.65 ± 5.824) ، بينما تراوح عدد البثرات في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين من 1 إلى 11 بمتوسط (4.05 ± 2.982) .

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لعدد البثرات في الزيارة الثانية باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين عدد البثرات في الزيارة الثانية لأفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركتين - دوكسيسيكليين) لصالح الدوكسيسيكليين عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$).

الشكل رقم (27) المتوسط الحسابي لعدد البثرات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج



3-3. الحمamy:

الجدول رقم (21) التوزيع التكراري والنسبي للحمamy وفقاً لمجموعتي العلاج في الزيارة الثانية ونتائج اختبار Chi-

Square لمقارنة تكرارات شدة الحمamy في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج

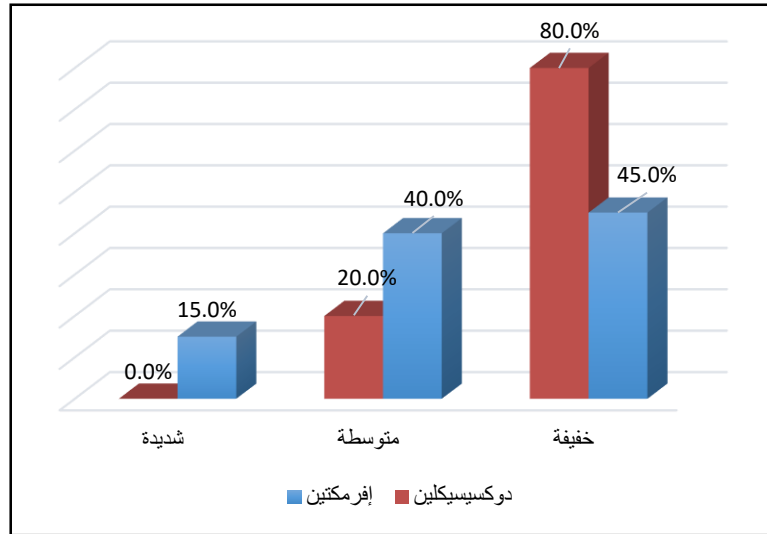
Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكليين	إفرمكتين			
0.043	6.293	25	16	9	العدد	خفيفة	الحمامى
		62.5%	80.0%	45.0%	النسبة المئوية		
		12	4	8	العدد	متوسطة	
		30.0%	20.0%	40.0%	النسبة المئوية		
		3	0	3	العدد	شديدة	
		7.5%	0.0%	15.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

في الزيارة الثانية: في مجموعة العلاج بالإفركيتين نجد أن (45%) لديهم حمamy خفيفة و(40%) حمamy متوسطة و(15%) حمamy شديدة.

وفي مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين نجد أن (80%) لديهم حمamy خفيفة و(20%) حمamy متوسطة و(0%) حمamy شديدة.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لمقارنة شدة الحمamy باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.043$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات شدة الحمamy بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركيتين - دوكسيسيكليين) لصالح الدوكسيسيكليين عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (28) التوزيع النسبي لشدة الحماى في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج



3-4. توسع الشعريات:

الجدول رقم (22) التوزيع التكراري والنسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات شدة توسع الشعريات في الزيارة الثانية وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكليين	إفركيتين			
0.942	0.119	19	10	9	العدد	خفيف	توسع الشعريات
		47.5%	50.0%	45.0%	النسبة المئوية		
		15	7	8	العدد	متوسط	
		37.5%	35.0%	40.0%	النسبة المئوية		
		6	3	3	العدد	شديد	
		15.0%	15.0%	15.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

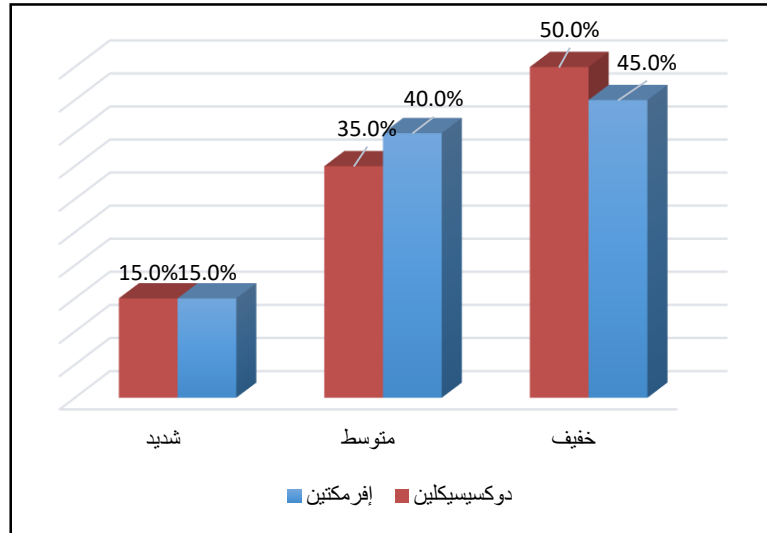
في الزيارة الثانية : في مجموعة العلاج بالإفركتين نجد أن (45%) لديهم توسع شعريات خفيف و(40%) توسع شعريات متوسط و(15%) توسع شعريات شديد.

في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين : نجد أن (50%) لديهم توسع شعريات خفيف و(35%) توسع شعريات متوسط و(15%) توسع شعريات شديد.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لمقارنة شدة توسع الشعريات باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.942$) أكبر من مستوى الدلالة

الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات شدة توسع شعريات بالنسبة لمجموعي العلاج (إفركيتين - دوكسيسيكليين) عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (29) التوزيع النسبي لشدة توسع الشعريات في الزيارة الثانية وفقاً لمجموعي العلاج



4- تقييم الفعالية العلاجية حسب مشعرات الدراسة:

4-1. عدد الحطاطات:

الجدول رقم (23) المتوسط والانحراف المعياري لعدد الحطاطات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج

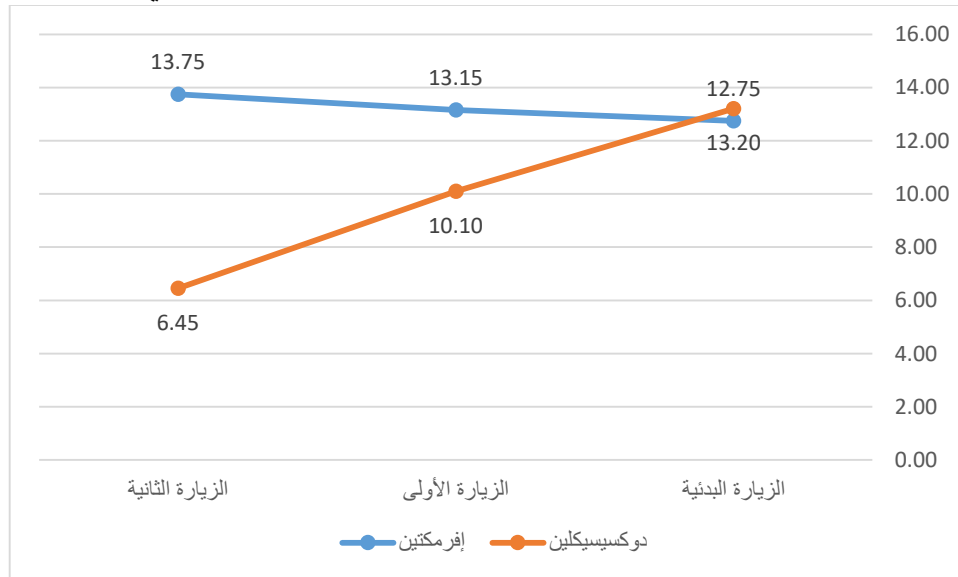
P-Value	Independent T-Test	العلاج				
		الزيارة الثانية	الزيارة الأولى	الزيارة البدئية	العدد	إفركيتين
0.151	3.775	20	20	20	المتوسط الحسابي	
		13.75	13.15	12.75	الانحراف المعياري	
		4.983	4.977	4.854	أصغر قيمة	
		9	8	7	أكبر قيمة	
		24	23	22		
0.001	25.766	20	20	20	المتوسط الحسابي	دوكسيسيكليين
		6.45	10.10	13.20	الانحراف المعياري	
		2.819	4.340	5.126	أصغر قيمة	
		2	5	7	أكبر قيمة	
		11	20	25		

من الجدول السابق نجد:

1. الإفركمكتين: تمت مقارنة متوسطات عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.151$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). مما يدل على عدم فعالية الإفركمكتين بعلاج الحطاطات.

2. الدوكسيسيكليين: تمت مقارنة متوسطات عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). يدل على فعالية الدوكسيسيكليين بعلاج الحطاطات.

الشكل رقم (30) متوسط عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج



4-2. عدد البثرات:

الجدول رقم (24) المتوسط والانحراف المعياري لعدد البثرات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Independent T-Test لمقارنة عدد البثرات خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج

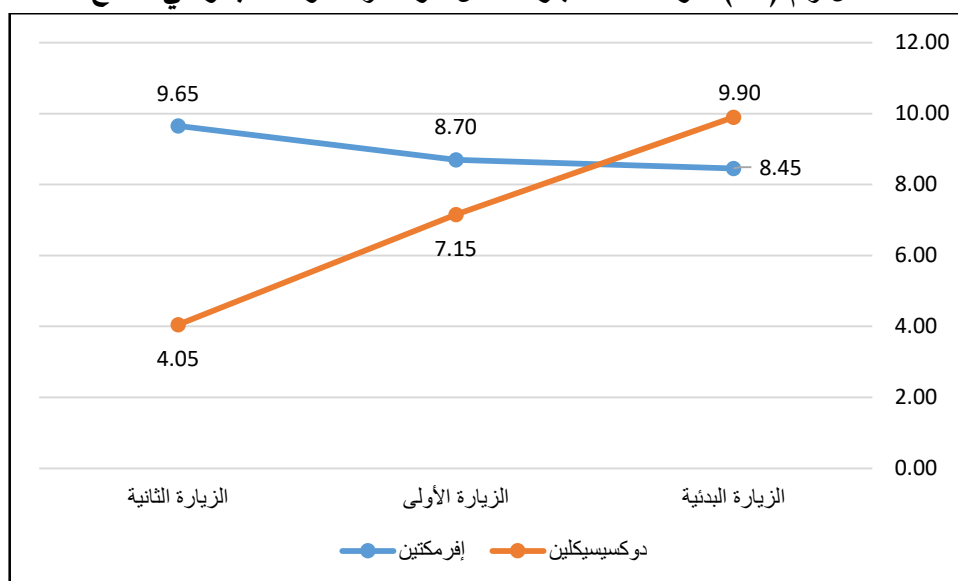
P-Value	Independent T-Test	الزيارة الثانية	الزيارة الأولى	الزيارة البدئية	العلاج	
0.0152	31.136	20	20	20	العدد	إفركيتين
		9.65	8.70	8.45	المتوسط الحسابي	
		5.824	5.805	5.889	الانحراف المعياري	
		2	1	1	أصغر قيمة	
		21	21	21	أكبر قيمة	
0.001	39.406	20	20	20	العدد	دوكسيسيكليين
		4.05	7.15	9.90	المتوسط الحسابي	
		2.982	4.295	6.060	الانحراف المعياري	
		1	2	3	أصغر قيمة	
		11	18	23	أكبر قيمة	

من الجدول السابق نجد:

1. الإفركيتين: تمت مقارنة متوسطات عدد البثرات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.152$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات عدد البثرات خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). ممّا يدلّ على عدم فعالية الإفركيتين بعلاج البثرات.

2. الدوكسيسيكليين: تمت مقارنة متوسطات عدد البثرات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات عدد البثرات خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). ممّا يدلّ على فعالية الدوكسيسيكليين بعلاج البثرات.

الشكل رقم (31) متوسط عدد البثرات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج



3-4. شدة الحمamy:

الجدول رقم (25) التوزيع التكراري والنسبي لشدة الحمamy خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة شدة الحمamy خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج

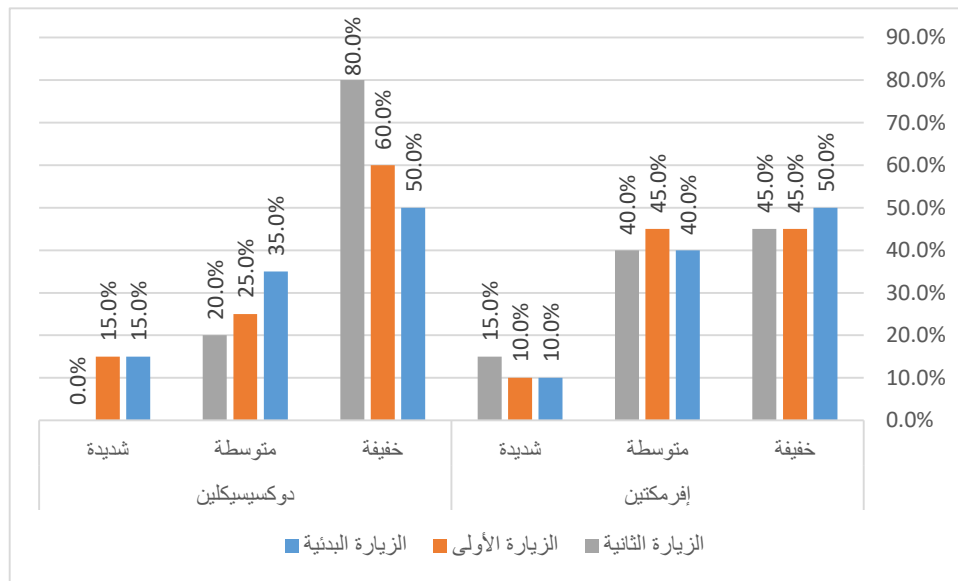
العلاج	الزيارة البدئية	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	Chi-Square	P-Value
إفرمكتين	خفيفة	6	5	3.000	0.223
		40.0%	33.3%		
	متوسطة	8	9		
		53.3%	60.0%		
	شديدة	1	1		
		6.7%	6.7%		
دوكسيسيكليين	خفيفة	8	10	9.333	0.001
		53.3%	66.7%		
	متوسطة	5	3		
		33.3%	20.0%		
	شديدة	2	2		
		13.3%	13.3%		

من الجدول السابق نجد:

1. **الإفرمكتين:** تمت مقارنة شدة الحمamy خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.223$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين شدة الحمamy خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). مما يدل على عدم فعالية الإفرمكتين بعلاج الحمamy.

2. **الدوكسيسيكليين:** تمت مقارنة شدة الحمamy خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين شدة الحمamy خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). مما يدل على فعالية الدوكسيسيكليين بعلاج الحمamy.

الشكل رقم (32) التوزيع النسبي لشدة الحمamy خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج



4-4. شدة توسع الشعريات:

الجدول رقم (26) التوزيع التكراري والنسبي لشدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة شدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة وفقاً لنوع العلاج

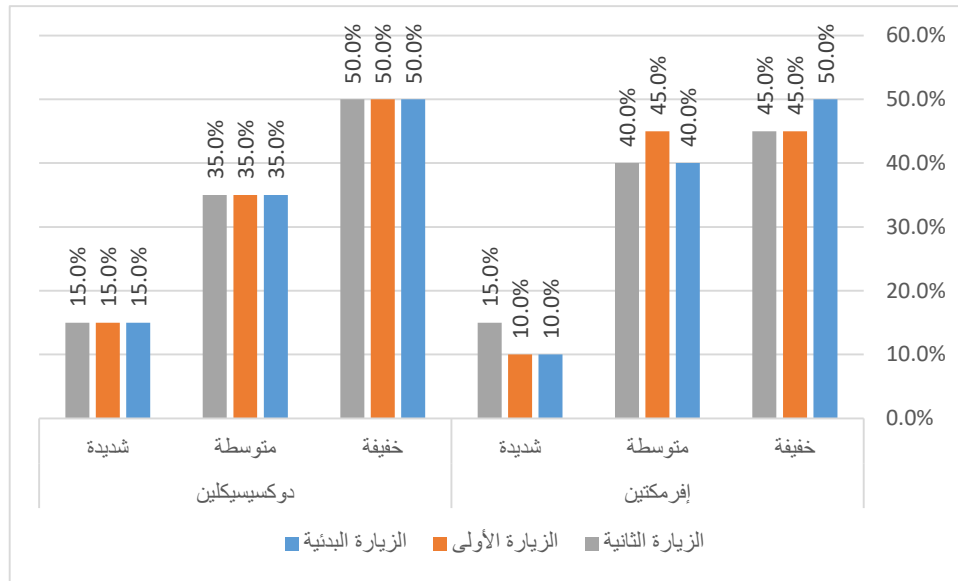
P-Value	Chi-Square	الزيارة الثانية	الزيارة الأولى	الزيارة البدئية	العلاج	
0.223	3.000	9	9	10	خفيفة	إفرمكتين
		45.0%	45.0%	50.0%		
		8	9	8	متوسطة	
		40.0%	45.0%	40.0%		
		3	2	2	شديدة	
		15.0%	10.0%	10.0%		
0.999	0.001	10	10	10	خفيفة	دوكسيسيكليين
		50.0%	50.0%	50.0%		
		7	7	7	متوسطة	
		35.0%	35.0%	35.0%		
		3	3	3	شديدة	
		15.0%	15.0%	15.0%		

من الجدول السابق نجد:

1. الإفرمكتين: تمت مقارنة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.223$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين توسع الشعريات خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). مما يدل على عدم فعالية الإفرمكتين بعلاج توسع الشعريات.

2. الدوكسيسيكليين: تمت مقارنة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.999$) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين توسع الشعريات خلال فترة الدراسة عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$). مما يدل على عدم فعالية الدوكسيسيكليين بعلاج توسع الشعريات.

الشكل رقم (33) التوزيع النسبي لشدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج



4- تقييم الاستجابة:

الجدول رقم (27) التوزيع التكراري والنسبي لتقييم الاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات تقييم الاستجابة وفقاً لنوع العلاج

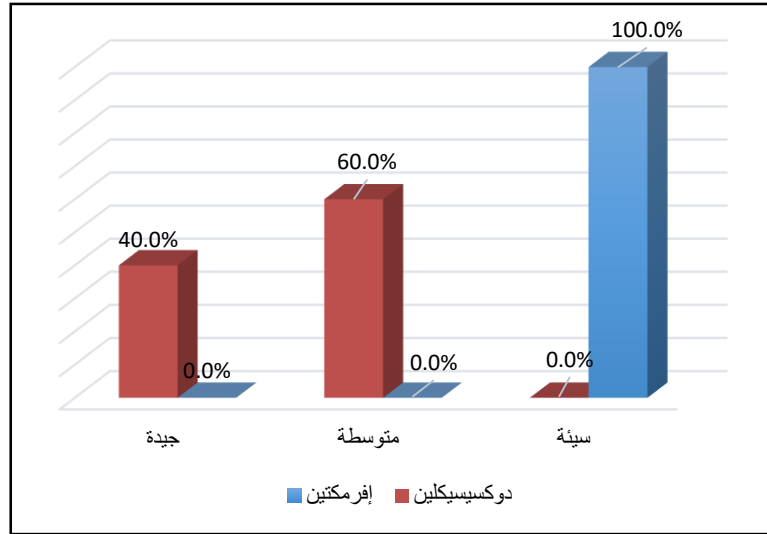
Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكلين	إفرمكتين			
0.001	40	20	0	20	العدد	سيئة	تقييم الاستجابة
		50.0%	0.0%	100.0%	النسبة المئوية		
		12	12	0	العدد	متوسطة	
		30.0%	60.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		8	8	0	العدد	جيدة	
		20.0%	40.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

في مجموعة العلاج بالإفرمكتين: نجد أن (100%) من أفراد العينة تقييم استجابتهم سيئة و(0%) متوسطة و(0%) جيدة.

في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين: نجد أن (0%) من أفراد العينة تقييم استجابتهم سيئة و(60%) متوسطة و(40%) جيدة.

وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة لمقارنة تقييم الاستجابة باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في تقييم الاستجابة بين المجموعتين (إفركتين - دوكسيسيكليين) لصالح الدوكسيسيكليين عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (34) التوزيع النسبي لتقييم الاستجابة وفقاً لمجموعتي العلاج



5- النكس:

في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين : حدث النكس عند 75% من المرضى بينما لم يحدث نكس عند 25% منهم بعد شهرين من إيقاف الدواء كما يبين الجدول التالي :

الجدول رقم (28) التوزيع التكراري والنسبي للنكس في مجموعة الدوكسيسيكليين

النسبة المئوية	التكرار	النكس مجموعة الدوكسيسيكليين
25.0%	5	لا يوجد نكس
75.0%	15	يوجد نكس
100%	20	المجموع

6- الآثار الجانبية:

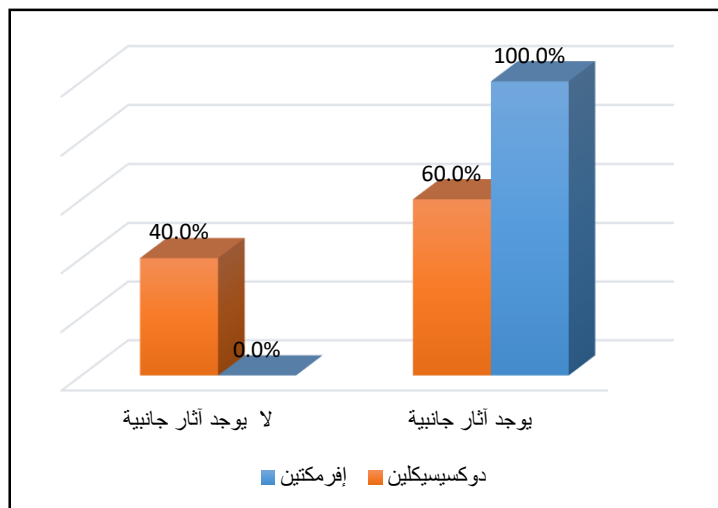
الجدول رقم (29) التوزع التكراري والنسبي للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-Square لمقارنة تكرارات الآثار الجانبية وفقاً لنوع العلاج

Chi-Square Tests		المجموع	نوع العلاج				
P-Value	Chi-Square		دوكسيسيكليين	إفرمكتين			
0.001	17.143	12	12	0	العدد	يوجد آثار جانبية	الآثار الجانبية
		30.0%	60.0%	0.0%	النسبة المئوية		
		28	8	20	العدد	لا يوجد آثار جانبية	
		70.0%	40.0%	100.0%	النسبة المئوية		
		40	20	20	العدد	المجموع	
		100.0%	100.0%	100.0%	النسبة المئوية		

لم تحدث آثار جانبية في مجموعة العلاج بالإفركتين عند (100%) من المرضى. بينما حدثت آثار جانبية في مجموعة العلاج بالدوكسيسيكليين عند 12 مريضاً بنسبة (60%) من المرضى.

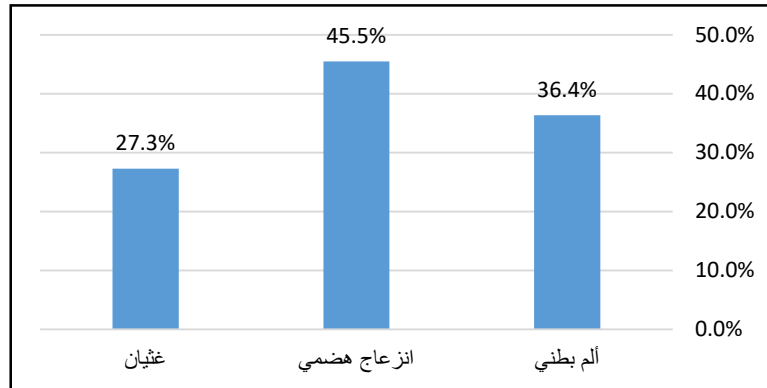
وبإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة للآثار الجانبية باستخدام اختبار Chi-Square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية ($P\text{-Value} = 0.001$) أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$) وبالتالي يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الآثار الجانبية بالنسبة لمجموعتي العلاج (إفركتين - دوكسيسيكليين) لصالح الدوكسيسيكليين عند مستوى الدلالة الإحصائية ($\alpha = 0.05$)، والشكل التالي يبين ذلك:

الشكل رقم (35) التوزع النسبي للآثار الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج



وتوزعت هذه الآثار إلى (غثيان عند 3 مرضى - انزعاج هضمي عند 5 مرضى - ألم بطني عند 4 مرضى)، كما يبين الشكل التالي:

الشكل رقم (36) التوزيع النسبي للآثار الجانبية في مجموعة الدوكسيسيسكلين



الجزء الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية :

1-دراسة قام بها Dhafer و زميلته في العراق نُشرت في عام 2018 بعنوان: (9)

The efficacy and safety of oral ivermectin in the treatment of inflammatory rosacea.

جدول (30): مقارنة مع دراسة Dhafer

دراسة	دراسة Dhafer	
المقارنة بين فعالية الإفرمكتين و الدوكسيسيكليين الفمويان في علاج الوردية الحطاطية البثرية	تقييم فعالية الإفرمكتين الفموي في علاج الوردية الحطاطية البثرية	
الإفرمكتين الفموي	الإفرمكتين الفموي	ذراع المقارنة
20 مريضاً	29 مريضاً	عدد المرضى
درجة 1 و 2 و 3 من الوردية الحطاطية البثرية	درجة 1 و 2 و 3 من الوردية الحطاطية البثرية	الشكل السريري
جرعة أسبوعية 0,2 ملغ/كغ بمعدل جرعتين	جرعة أسبوعية 0,2 ملغ/كغ بمعدل 3 جرعات	طريقة العلاج ومدته
35-47 سنة بمتوسط 40 سنة	25-63 سنة بمتوسط 40 سنة	العمر
6 ذكور (30%) 14 إناث (70%)	3 ذكور (10%) 26 إناث (90%)	الجنس
قُيِّمت شدة الحامى وتوسع الشعريات و عدد الحطاطات و البثرات قبل البدء بالعلاج وبعد أسبوعين و بعد شهر وثلاثة أشهر من البدء بالعلاج.	عُدَّت الآفات الالتهابية (حطاطات، بثرات، عقيدات) قبل البدء بالعلاج ثم كل أسبوع لمدة أسبوعين وبعد شهر وبعد شهرين من البدء بالعلاج	تقييم الاستجابة على العلاج
استجابة ممتازة: زوال كافة الآفات. استجابة جيدة: تحسن 3 متغيرات على الأقل. استجابة متوسطة: تحسن متغيرين على الأقل.	بحسب نسبة الانخفاض الكلي بعدد الآفات الالتهابية حيث: انخفاض $\leq 80\%$ = استجابة ممتازة انخفاض 60-79% = استجابة جيدة	تصنيف الاستجابة السريرية

استجابة سيئة: تحسن متغير واحد فقط ، أو عدم تحسن الآفات بعد العلاج.	انخفاض 40-59% = استجابة متوسطة انخفاض >40% = استجابة سيئة	
لم يكن الإفركمكتين فعالاً في تحسن عدد الحطاطات في نهاية العلاج: فكان متوسط عدد الحطاطات قبل العلاج 12,75 وأصبح بعد العلاج 13,15	كان الإفركمكتين فعالاً في تحسن متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج: فكان متوسط عدد الحطاطات قبل العلاج 38,6 وأصبح بعد العلاج 13,4	تقييم العلاج بحسب المشعرات: • مشعر الحطاطات
لم يكن الإفركمكتين فعالاً في تحسن عدد البثرات في نهاية العلاج: فكان متوسط عدد البثرات قبل العلاج 8.45 و أصبح بعد العلاج 8.7	كان الإفركمكتين فعالاً في تحسن متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج: فكان متوسط عدد البثرات قبل العلاج 11,4 وأصبح بعد العلاج 1,2	• مشعر البثرات
لم يكن الإفركمكتين فعالاً في تحسن الحمامى في نهاية العلاج	لم يُدرَس	• مشعر الحمامى
لم يكن الإفركمكتين فعالاً في تحسن توسع الشعريات في نهاية العلاج	لم يُدرَس	• مشعر توسع الشعريات
استجابة سيئة عند 20 مريض (100%)	استجابة ممتازة عند 11 مريض (62%) استجابة جيّدة عند 8 مريض (38%) استجابة متوسطة 0% استجابة سيئة 0%	الاستجابة في نهاية العلاج
لم تحدث	غثيان خفيف عند 3 مريض (10.3%)	التأثيرات الجانبية

2- دراسة قامت بها Salem وزملاؤها في مصر نشرت في عام 2012 بعنوان: (10)

Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin – metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum.

جدول (31): مقارنة مع دراسة Salem

دراسة	دراسة Salem	دراستنا
تقييم فعالية الإفرمكتين الفموي لوحده بالمقارنة مع الإفرمكتين والميترونيدازول الفمويان في علاج الآفات الجلدية والعينية المسببة بالدويدية الجريبية	المقارنة بين فعالية الإفرمكتين و الدوكسيسيكليين الفمويان في علاج الوردية الحطاطية البثرية	
عدد المرضى الكلي ومعايير الدخول	120 مريضاً لديهم آفات جلدية معنّدة تحوي <5 من سوس الدويدية الجريبية الحية في 1 سم ² أو التهاب أجفان بحيث كل رمش فيه <3 من سوس الدويدية الحية، موزعين في أربع مجموعات في كل منها 30 مريض حسب المرض (عدّ، وردية حطاطية بثرية، التهاب جلد حول الفم، التهاب أجفان) حيث كل 30 مريض لديهم نفس المرض	40 مريضاً لديهم الدرجات 1 أو 2 أو 3 من الوردية الحطاطية البثرية
طريقة العلاج ومدته	قُسم كل 30 مريضاً إلى مجموعتين: 15 مريضاً عولجوا بالإفرمكتين الفموي لوحده و 15 مريضاً عولجوا بالإفرمكتين والميترونيدازول الفمويان	وُرع المرضى إلى مجموعتين: 20 مريضاً عولجوا بالإفرمكتين الفموي و 20 مريضاً عولجوا بالدوكسيسيكليين الفموي
ذراع المقارنة	مرضى الوردية الحطاطية البثرية المعالجين بالإفرمكتين الفموي لوحده	مرضى الوردية الحطاطية البثرية المعالجين بالإفرمكتين الفموي
عدد المرضى	15 مريضاً	20 مريضاً

متوسط الأعمار	32 سنة	40 سنة
الجنس	12 إناث (80%) 3 ذكور (20%)	14 إناث (70%) 6 ذكور (30%)
طريقة العلاج ومدته	جرعة أسبوعية 0,2 ملغ/كغ بمعدل جرعتين	جرعة أسبوعية 0,2 ملغ/كغ بمعدل جرعتين
طريقة تقييم فعالية العلاج و مدة المتابعة	عبر تقييم الانخفاض في كثافة سوس الدويدية و تقييم التحسن السريري للحمامي والحطاطات والبثرات ، أسبوعياً لمدة شهر	عبر تقييم الانخفاض في شدة الحمامي وتوسع الشعريات و عدد الحطاطات والبثرات بعد أسبوعين و بعد شهر من البدء بالعلاج.
نتائج تقييم فعالية العلاج بحسب: • الانخفاض في كثافة سوس الدويدية (Demodex density)	حدث انخفاض في متوسط كثافة سوس الدويدية	لم يُحسب
• التحسن السريري للحمامي والحطاطات والبثرات	حدث شفاء تام بنسبة 45% تحسن ملحوظ بنسبة 33,3% لم يحدث تحسن أبداً بنسبة 21,7%	لم يكن الإفركمكتين فعالاً في تحسن الحمامي والحطاطات والبثرات.

3- دراسة قام بها Morel و زملاؤه في إسبانيا نشرت في عام 2017 بعنوان: (11)

Ivermectin therapy for papulopustular rosacea and periorificial dermatitis in children.

جدول (32): مقارنة مع دراسة Morel

دراسة	دراسة Morel	المقارنة بين فعالية الإفركمكتين و الدوكسيسيكليين الفمويان في علاج الوردية الحطاطية البثرية
ذراع المقارنة	ذراع الوردية المعالج بالإفركمكتين	ذراع الوردية المعالج بالإفركمكتين
عدد المرضى	6	20
طريقة العلاج	جرعة واحدة 0,2 ملغ/كغ	جرعة 0,2 ملغ/كغ وتعاد بعد أسبوع
العمر	4-15 سنة بمتوسط 11 سنة	35-47 سنة بمتوسط 40 سنة
الجنس	5 إناث و ذكر واحد	6 ذكور (30%) 14 إناث (70%)
تقييم الفعالية	صنف المرضى حسب Investigator Global Assessment، حيث: 0=لا حمamy، لا آفات التهابية. 1=حمamy خفيفة جداً، حطاطات/بثرات صغيرة قليلة جداً. 2=حمamy خفيفة، حطاطات/بثرات صغيرة قليلة. 3=حمamy متوسطة، حطاطات/بثرات صغيرة عديدة أو كبيرة. 4=حمamy شديدة، حطاطات/بثرات عديدة كبيرة. أعتبر العلاج ناجحاً عند تحقيق 0 أو 1	عن طريق تقييم الانخفاض في شدة الحمamy وتوسع الشعريات و عدد الحطاطات والبثرات وتقاسم الاستجابة إلى: استجابة ممتازة: زوال كافة الآفات. استجابة جيدة: تحسن 3 متغيرات على الأقل. استجابة متوسطة: تحسن متغيرين على الأقل. استجابة سيئة: تحسن متغير واحد فقط، أو عدم تحسن الآفات بعد العلاج.
مدة المتابعة	بمتوسط بين شهرين ل سنتين	بعد أسبوعين و بعد شهر وثلاثة أشهر من البدء بالعلاج.

النتائج	نجاح العلاج بنسبة 83,3% (حيث استجاب 5 مرضى في حين مريض واحد فقط لم يستجب للعلاج)	لم ينجح الإفركمكتين بالعلاج حيث حقق استجابة سيئة بنسبة 100%
التأثيرات الجانبية	التقشر في مريض واحد	لم تحدث
النكس	عند مريضين	لم يقيم

4- دراسة قام بها Del Rosso وزملاؤه في أمريكا عام 2008 بعنوان: (8)

Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea.

جدول (33): المقارنة مع دراسة Del Rosso

دراسة	دراسة Del Rosso	
المقارنة بين فعالية الإفركمكتين و الدوكسيسيسكلين الفمويان في علاج الوردية الحطاطية البثرية	المقارنة بين جرعة 40 ملغ وجرعة 100 ملغ من الدوكسيسيسكلين الفموي في علاج الوردية الحطاطية البثرية	
الدوكسيسيسكلين بجرعة 100 ملغ	الدوكسيسيسكلين بجرعة 100 ملغ	ذراع المقارنة
20 مريضاً	37 مريضاً	عدد المرضى
الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة والمتوسطة والشديدة	الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة والشديدة	الشكل السريري
الدوكسيسيسكلين الفموي بجرعة 100 ملغ يومياً لمدة شهر .	الدوكسيسيسكلين الفموي بجرعة 100 ملغ يومياً مع تطبيق جل المترونيدازول 1% مرة يومياً لمدة 16 أسبوعاً.	طريقة العلاج ومدته
قُيِّمَت شدة الحمى وتوسع الشعريات وعدد الحطاطات والبثرات قبل البدء بالعلاج و بعد أسبوعين و بعد شهر وثلاثة أشهر من البدء بالعلاج.	قُيِّمَت شدة الحمى (بحسب مقياس التقييم السريري للحمى) وعُدَّت الآفات الالتهابية (حطاطات، بثرات، عقيدات) قبل البدء بالعلاج وبعد شهر وشهرين و 3 أشهر من العلاج	تقييم الاستجابة على العلاج
	مقياس التقييم السريري للحمى يشمل 4 درجات حيث : 0 لا يوجد احمرار، 1: لون وردي خفيف، 2: احمرار واضح، 3: حمى ملحوظة، 4: احمرار شديد.	
40 سنة	45,2 سنة	متوسط الأعمار
6 ذكور (30%) 14 إناث (70%)	7 ذكور (19%) 30 إناث (81%)	الجنس

تقييم العلاج بحسب المشعرات: • الآفات الالتهابية	كان الدوكسيسيسكلين فعالاً في إنقاص عدد الآفات الالتهابية في نهاية العلاج حيث انخفض عدد الآفات الالتهابية بمتوسط قدره 12,2	كان الدوكسيسيسكلين فعالاً في نهاية العلاج فعالاً في: • تحسن متوسط عدد الحطاطات: فكان متوسط عدد الحطاطات قبل العلاج 13,2 وأصبح بعد العلاج 6,45 • تحسن متوسط عدد البثرات: فكان متوسط عدد البثرات قبل العلاج 9,9 وأصبح بعد العلاج 4,05
• مشعر شدة الحمامي	كان الدوكسيسيسكلين فعالاً في إنقاص مشعر شدة الحمامي بمتوسط قدره 4.	كان الدوكسيسيسكلين فعالاً في تحسين الحمامي في نهاية العلاج إذ كان 50% لديهم حمامي خفيفة و 35% لديهم حمامي متوسطة و 15% لديهم حمامي شديدة ، وأصبحت خفيفة الشدة عند 80% ومتوسطة الشدة عند 20% من المرضى في نهاية العلاج.
• مشعر توسع الشعريات	لم يُدرَس	لم يكن فعالاً في تحسن توسع الشعريات
التأثيرات الجانبية	أعراض هضمية عند 26% من المرضى.	حد غثيان عند 27,3% و انزعاج هضمي عند 45,5% وألم البطن عند 46,3% من المرضى.
النكس	لم يدرس	حدث النكس عند 75% من المرضى بعد شهرين من إيقاف العلاج.

الجزء الرابع: مناقشة النتائج:

أظهرت دراسة الخصائص الديموغرافية للعينة تجانس مجموعتي الدراسة من حيث (العمر والجنس) بالإضافة إلى عدم وجود فروق بين مجموعتي الدراسة من حيث عدد الحطاطات ، عدد البثرات، شدة الحمى وشدة توسع الشعريات وذلك في الزيارة البدئية (قبل البدء بالعلاج) ، مما يدل على تجانس العينة وصلاحياتها للدراسة .

تبين لنا من خلال تقييم المشعرات السريرية الأربعة للوردية مايلي:

بالنسبة للحطاطات: كان الدوكسيسيكليين فعالاً في تحسن عدد الحطاطات ، في حين لم يكن الإفركمكتين فعالاً في تحسن عدد الحطاطات في نهاية العلاج.

وتختلف دراستنا في ذلك مع دراسة Dhafer عام 2018 (حيث قُيِّمت فعالية الإفركمكتين الفموي بجرعة أسبوعية 0,2 ملغ/كغ بمعدل 3 جرعات في علاج الوردية الحطاطية البثرية) التي كان فيها الإفركمكتين فعالاً في إنقاص متوسط عدد الحطاطات في نهاية العلاج ⁽⁹⁾ وسبب ذلك على الأرجح إعطاء ثلاث جرعات مقابل جرعتين في دراستنا.

بالنسبة للبثرات: كان الدوكسيسيكليين فعالاً في تحسن عدد البثرات ، في حين لم يكن الإفركمكتين فعالاً في تحسن عدد البثرات في نهاية العلاج.

وتختلف دراستنا في ذلك مع دراسة Dhafer حيث كان الإفركمكتين فعالاً في إنقاص متوسط عدد البثرات في نهاية العلاج ⁽⁹⁾ وسبب ذلك على الأرجح إعطاء ثلاث جرعات مقابل جرعتين في دراستنا.

وكانت دراستنا متوافقة في ذلك مع دراسة Del Rosso عام 2008 (حيث تمت مقارنة فعالية الدوكسيسيكليين بجرعة 40 ملغ مقابل جرعة 100 ملغ يومياً لمدة 16 أسبوع في علاج الوردية الحطاطية البثرية) التي حدث فيها انخفاض هام في عدد الآفات الالتهابية من حطاطات وبثرات بكتنا المجموعتين في نهاية العلاج و خلّصت إلى أن الجرعتين لهما نفس الفعالية العلاجية. ⁽⁸⁾

بالنسبة للحمامى: كان الدوكسيسيكليين فعالاً في تحسن الحمامى في نهاية العلاج، في حين لم يكن الإفركمتين فعالاً في تحسن الحمامى في نهاية العلاج.

وتتفق دراستنا في ذلك مع دراسة Del Rosso التي أدى فيها الدوكسيسيكليين إلى إنقاص شدة الحمامى في نهاية العلاج.⁽⁸⁾

وتختلف دراستنا في ذلك مع دراسة Morel عام 2017 (حيث قيّمت فعالية الإفركمتين الفموي بجرعة وحيدة 0,2 ملغ/كغ في علاج الوردية الحطاطية البثرية والتهاب الجلد حول الفوهات عند الأطفال) و التي كان نجاح العلاج فيها هو الوصول لمشعر الشدة 0 أو 1 وفقاً لمقياس IGA (حيث كان المشعر 0 يشير إلى عدم وجود آفات التهابية وحمامى ، والمشعر 1 يشير إلى وجود حمامى خفيفة جداً وحطاطات/ بثرات صغيرة قليلة جداً، والمشعر 3 يشير لحمامى متوسطة، حطاطات/ بثرات صغيرة عديدة أو كبيرة أما المشعر 4 يشير لحمامى شديدة، حطاطات/ بثرات عديدة كبيرة) حيث شملت الدراسة على ستة مرضى وردية ، ثلاثة مرضى كان مشعر الشدة لديهم يساوي 3 وثلاثة مرضى آخرين كان مشعر الشدة لديهم يساوي 4، ونجح العلاج بنسبة 83,3% في مجموعة الوردية الحطاطية البثرية وبالتالي كان الإفركمتين فعالاً في تحسين الحمامى في نهاية العلاج.⁽¹¹⁾

أما في دراسة Salem عام 2012 (و التي تم فيها تقييم فعالية الإفركمتين الفموي لوحده بالمقارنة مع الإفركمتين والميترونيدازول الفمويان في علاج الآفات الجلدية والعينية المسببة بالدويدية الجريبية) أدى علاج مرضى الوردية الحطاطية البثرية بالإفركمتين لوحده إلى حدوث الشفاء التام للحطاطات والبثرات والحمامى بنسبة 45% ولحدوث التحسن الملحوظ فيها بنسبة 33,3% بينما لم يحدث تحسن أبداً بنسبة 21,7%.⁽¹⁰⁾

بالنسبة لتوسع الشعريات : لم يؤثر أي من العلاجين في توسع الشعريات سواء في زيارات المتابعة أو في نهاية العلاج .

لم تذكر أي دراسة تأثير أي من العلاجين على توسع الشعريات.

تقييم الاستجابة : حقق الدوكسيسيكليين استجابة جيدة بنسبة 40% واستجابة متوسطة بنسبة 60% في

حين كانت الاستجابة للإفركمكتين سيئة بنسبة 100%.

وتختلف دراستنا في ذلك مع دراسة Dhafer حيث حقق الإفركمكتين استجابة ممتازة بنسبة 62% و

استجابة جيدة بنسبة 38%.⁽⁹⁾

بالنسبة للآثار الجانبية: أدى الدوكسيسيكليين إلى إحداث الغثيان عند 27,3% و الانزعاج الهضمي

عند 45,5% والألم البطني عند 46,3% من المرضى.

و بالمقارنة مع دراسة Del Rosso أحدث الدوكسيسيكليين بجرعة 100ملغ أعراضاً هضمية عند 26%

من المرضى.⁽⁸⁾

في دراستنا لم يحدث الإفركمكتين أي تأثير جانبي في حين أدى في دراسة Dhafer إلى إحداث الغثيان

عند 10% من المرضى.⁽⁹⁾

قد يعود الاختلاف بالنتائج بين دراستنا والدراسات التي كان فيها الإفركمكتين فعالاً إلى عدم التزام

المرضى بتعليمات الجرعة حيث يتوجب تناول الأقراص على معدة فارغة ، قلة فعالية الدواء المتوفر

لدينا أو وجود مقاومة للدويدي لدينا على الإفركمكتين وهذا ما ذُكر عام 2022 بحالة سريرية تعاني من

داء الدويدي (التهاب الجريبات بالدويدي) عولجت بنجاح بجرعتين من الإفركمكتين الفموي لكنها نكست

بعد عدة شهور ولم تستجب مجدداً على 6 جرعات أسبوعية من الإفركمكتين الفموي مما اقترح وجود

مقاومة على الإفركمكتين⁽¹¹⁶⁾ ، فُسرّت بأحد احتمالين :

إما تبدل البروتين السكري P-glycoprotein وهو بروتين غشائي ينقل الإفركمكتين عبر أغشية الخلايا

أو تعديل مستقبل قناة الكلور

وهاتان الآليتان اقترحتا عندما بدأ ظهور مقاومة للإفركمكتين عند الديدان الطفيلية.⁽¹⁶⁷⁾

صور بعض مرضى الدراسة:



المریضة (1): قبل العلاج بالدوكسيسيكليين

بعد العلاج بالدوكسيسيكليين



المریضة (2): قبل العلاج بالإفركتين

بعد العلاج بالإفركتين



المريض (3): قبل العلاج بالإفرمكتين

بعد العلاج بالإفرمكتين

الخلاصة:

كانت فعالية الدوكسيسيكليين الفموي أكبر في علاج الوردية الحطاطية البثرية بالمقارنة مع الإفرمكتين الفموي الذي لم يحقق نتائج مرضية.

لا يمكننا اعتبار الإفرمكتين الفموي حلاً علاجياً بديلاً في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

أظهر العلاج بالدوكسيسيكليين تأثيرات جانبية كالآلم البطني و الغثيان و الانزعاج الهضمي لكنها كانت جيدة التحمل من قبل المرضى.

المقترحات:

- إجراء دراسات لاحقة يتم فيها إعطاء الإفرمكتين الفموي بجرعات أعلى من 0,2 ملغ/كغ.
- إجراء دراسات لاحقة يتم فيها إعطاء الإفرمكتين الفموي بمعدل أكثر من جرعتين.
- مشاركة الدراسات السريرية مع إجراء خزعات جلدية لتحري حساسية سوس الدويدية الجريبية للدواء.
- إجراء دراسات لاحقة متعددة المراكز تشمل عدداً أكبر من المرضى لتعزيز النتائج.
- إجراء دراسات لاحقة لتقييم فعالية العلاج لمدة أطول من المدة المدروسة في بحثنا لمدة شهر.
- مراقبة النكس ومتابعة المرضى وتقييم الآثار الجانبية لفترة أطول.

التوصيات:

- استخدام الدوكسيسيسكلين الفموي بجرعة 100 ملغ لكونه فعال وآمن في علاج الوردية الحطاطية البثرية .
- لانوصي بإعطاء الإفرمكتين الفموي بجرعة 0,2 ملغ/كغ بمعدل جرعتين التي أعطت نتائجاً سيئة .

المراجع:

1. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B ,et al. Interventions for rosacea. The Cochrane database of systematic reviews vol. 2015;4:CD003262.
2. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, et al. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta- analysis. Br J Dermatol. 2018;179:282– 9.
3. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B ,et al. Rosacea-global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol.2011;25:188-200.
4. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. Dermatology. 2016; 232(2): 208–13.
5. Holmes AD, Spoenclin J, Chien AL, et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(1): 156–66.
6. Buechner SA. Rosacea: an update. Dermatology 2005; 210: 100–8.
7. Holmes AD, Steinhoff M. Integrative concepts of rosacea pathophysiology, clinical presentation and new therapeutics. Exp Dermatol. 2017;26(8):659-667.
8. Del Rosso J, Schlessinger J, Werschler P. Comparison of anti-inflammatory dose doxycycline versus doxycycline 100 mg in the treatment of rosacea. J Drugs Dermatol. 2008;7(6):573-576.
9. Dhaher S, Alhamdi DH. The efficacy and safety of oral ivermectin in the treatment of inflammatory rosacea: a clinical therapeutic trial. Iranian Journal of Dermatology, 2018; 21(2): 37-42.
10. Salem DA, El-Shazly A, Nabiha N, et al. Evaluation of efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin- metronidazole combined therapy in treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. Inter J InfecDis.2013;17:343-347.
11. Morel L, Gerlero P, Torrelo A ,et al. Ivermectin therapy for papulopustular rosacea and periorificial dermatitis in children: A series of 15 cases .J Am Acad Dermatol.2017;76(3): 567–570.
12. Torpy JM, Schwartz LA, Golub RM. Rosacea. JAMA. 2012;307(21):2333.

13. De Bersaques J. Historical notes on (acne) rosacea. *Eur J Dermatol* 1995;5: 16-22.
14. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005; 352(8): 793–803.
15. van Zuuren EJ. Rosacea. *N Engl J Med*. 2017;377:1754–64.
16. Abram K, Silm H, Maaroos HI, et al. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24:565.
17. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13:975.
18. Yoon SH, Hwang I, Lee E, et al. Antimicrobial Peptide LL-37 Drives Rosacea-Like Skin Inflammation in an NLRP3-Dependent Manner. *J Invest Dermatol* 2021; 141:2885.
19. Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, et al. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2011; 131:688.
20. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol* 2014; 134:2728.
21. 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; 135:2198.
22. 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.
23. Turgut Erdemir A, Gurel MS, Koku Aksu AE, et al. Demodex mites in acne rosacea: reflectance confocal microscopic study. *Australas J Dermatol*. 2017;58(2): e26-e30.
24. Georgala S, Katoulis AC, Kylafis GD, et al. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(5):441-4.
25. Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites – commensals, parasites or mutualistic organisms?. *Dermatology*. 2011;222:128–30.

26. Koller B, Muller-Wiefel AS, Rupec R, et al. Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS One*. 2011;6:e16594.
27. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, et al. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007;157:474–81.
28. Sharma VK, Lynn A, Kaminski M, et al. A study of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:220–2.
29. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:328–33.
30. Yang X. Relationship between *Helicobacter pylori* and rosacea: review and discussion. *BMC Infect Dis*. 2018;18:318.
31. Peterson WL, Barnett CC, Evans DJ Jr, et al. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:2038–43.
32. Boixeda de Miquel D, Vazquez Romero M, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy in rosacea patients. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2006;98 (7): 501-509.
33. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, et al. *Staphylococcus epidermidis*: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64:49.
34. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6:759.
35. Guzman-Sanchez DA, Ishiuchi Y, Patel T, et al. Enhanced blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:800–805.
36. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1999;79:460–1.
37. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatology Symp Proc*. 2011; 15: 2-11.
38. Ahn CS, Huang WW. Rosacea pathogenesis. *Dermatol Clin*. 2018; 36: 81–6.
39. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 77–81.

40. Gemmeke A ,Wollina U. Acne-like exanthema due to epidermal growth factor receptor-targeted therapy with erlotinib. *Dermatology Clinical Cases* 2009;1:9-10.
41. Li S, Chen ML, Drucker AM, et al. Association of caffeine intake and caffeinated coffee consumption with risk of incident rosacea in women. *JAMA Dermatol* .2018;154:1394-1400.
42. Kucukunal A, Altunay I, Arici JE, et al. Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery? *Cutan Ocul Toxicol* .2016;35:110-114. 55.
43. Li S, Cho E, Drucker AM, et al. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1061-1067.
44. Suyun Li, Eunyoung Cho, Aaron M, ET AL. Obesity and risk for incident rosacea in US women. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:3-5.
45. Duman N, Ersoy Evans S, Atakan N. Rosacea and cardiovascular risk factors: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1165-1169.
46. 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.
47. Dahl MV. Pathogenesis of rosacea. *Adv Dermatol* 2001;17:29–45.
48. 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.
49. Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol*. 2017; 176:431.
50. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al.: Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(1): 148–55.
51. Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. *F1000Prime Rep*. 2014; 6:50.
52. Mizoguchi S, Iwanishi H, Arita R, et al. Ocular surface inflammation impairs structure and function of meibomian gland. *Exp Eye Res*. 2017;163:78-84.
53. Ozek D, Evren Kemer Ö, Artüz F. Assessment of tear functions in patients with acne rosacea without Meibomian gland dysfunction. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019; 27: 632-635.

54. Raghallaigh SN. Rosacea and Related Disorders. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). *Dermatology* 5th edition. USA: Elsevier: 2024. Vol 1:p. 610-621.
55. Kligman AM. A personal critique on the state of knowledge of rosacea. *Dermatology*. 2004;208(3):191-197.
56. Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. *J Am Board Fam Pract*. 2002;15(3):214-217.
57. Julie Van Onselen. Rosacea symptoms and support. *British Journal of Nursing* 21. 2012;1252-1255.
58. Zhang T, Liu X, Yang F, et al. Effect of COVID-19 and Face Masks on the Condition of Rosacea - A Retrospective Analysis of 87 Patients. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023 Oct 13;16:2855-2862.
59. Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e428–e436.
60. Jusuf NK, Putra IB, Sari L. Differences of microbiomes found in non-inflammatory and inflammatory lesions of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:773–780.
61. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):195–200.
62. Casas C, Paul C, Lahfa M, et al. Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol*. 2012;21(12):906–910.
63. Two A, Wu W, Gallo R, et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015. 72 (5):749-58.
64. Saleem M, Wilkin J. Evaluating and Optimizing the Diagnosis of Erythematotelangiectatic Rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):127-134.
65. Powell FC. Rosacea. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, et al. *Rook's textbook of dermatology* 9th edition. UK: WILEY Blackwell:2016. Vol 3 :p.91.1- 91.18
66. Sadick H, Goepel B, Bersch C , et al. Rhinophyma: diagnosis and treatment options for a disfiguring tumor of the nose. *Ann Plast Surg*. 2008;61(1):114-120.

67. Schaller M, Schöfer H, Homey B, et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 Suppl 6: 17–27.
68. Del Rosso J. The role of skin care and maintaining proper barrier function in the management of rosacea. *Cosmet Dermatol.* 2007;20(8): 485-490.
69. Levin J, Miller R. A guide to the ingredients and potential benefits of over the counter cleansers and moisturizers for rosacea patients. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(8):31-49.
70. Fowler J, Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(6):650-656.
71. Jackson J, Knuckles M, Minni JP, et al. The role of brimonidine tartrate gel in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:529-538.
72. Jackson J, Fowler J, Moore A, et al. Brimonidine phase III study group. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):699-704.
73. Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(1):56-61.
74. Del Rosso J. Topical α -agonist therapy for persistent facial erythema of rosacea and the addition of oxymetazoline to the treatment armamentarium. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10:28-32.
75. Kircik L, DuBois J, Draelos ZD, et al. Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for the treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: findings from the first REVEAL trial. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(1):97-105.
76. Chaudhari N, Talaniker H, Gupta S, et al. Topical tacrolimus: a boon to dermatology. *Int J Pharm Biomed Sci.* 2012;3(4):188-192.
77. Koca R, Altinyazar H, Ankarali H, et al. comparison of metronidazole 1% cream and pimecrolimus 1% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea: A randomized open-label clinical trial. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010, 35, 251–256.

78. Kim M, Kim G, Park H, et al. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of rosacea. *J. Dermatol.* 2011, 38, 1135–1139.
79. Lee D, Li K, Suh D. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroid-induced rosacea: An 8-week split-face clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2008. 158, 1069–1076.
80. Meykadeh N, Meiss F, Marsch W, et al. Steroid-aggravated rosacea: Successful therapy with pimecrolimus. *Hautarzt* 2007, 58, 338–342.
81. Zhang H, Yang L, Wang Y, et al. Topical calcineurin inhibitors as a double-edged sword in rosacea: A systematic review. *J. Cosmet. Dermatol.* 2022. 21, 1695–1704.
82. Pietschke K, Schaller M. Long-term management of distinct facial flushing and persistent erythema of rosacea by treatment with carvedilol. *J Dermatolog Treat.* 2017:1-4.
83. Wilkin J. Effect of subdepressor clonidine on flushing reaction in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reaction. *Arch Dermatol.* 1983;119:211-214.
84. Pelle M, Crawford G, James W. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51: 499–512.
85. Steinhoff M, Buddenkotte J. Rosacea. In: Kang S, Amagal M, Bruckner AL, et al (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* 9th edition. USA: McGraw-Hill Education: 2019. Vol 1 : p.1419-1443.
86. Sharma A, Kroumpouzou G, Kassir M, et al. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol.* 2022; 21: 1895– 1904.
87. Park K, Hyun M, Jeong S, et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology.* 2015;230(4):299-301.
88. Zhang H, Tang K, Wang Y, et al. Use of botulinum toxin in treating rosacea: A Systematic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021.30;14:407-417.
89. Gollnick H, Layton A. Azelaic acid 15% gel in the treatment of rosacea. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008, 9, 2699–2706.
90. Coda A, Hata T, Miller J, et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013, 69, 570–577.

91. King S, Campbell J, Rowe R, et al. A systematic review to evaluate the efficacy of azelaic acid in the management of acne, rosacea, melasma and skin aging. *J. Cosmet. Dermatol.* 2023, 22, 2650–2662.
92. Draelos Z, Elewski B, Staedtler G, et al. Azelaic acid foam 15% in the treatment of papulopustular rosacea: A randomized, double-blind, vehicle controlled study. *Cutis.* 2013, 92, 306–317.
93. Elewski B, Fleischer A, Pariser D. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: Results of a randomized trial. *Arch. Dermatol.* 2003, 139, 1444–1450.
94. Yucel A, Yilmaz M. Investigation of the prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in rosacea patients. *Turk. Parazit. Derg.* 2013, 37, 195–198.
95. Rios-Yuil J, Mercadillo-Perez P. Evaluation of *Demodex folliculorum* as a Risk Factor for the Diagnosis of Rosacea In Skin Biopsies. Mexico's General Hospital (1975–2010). *Indian J. Dermatol.* 2013, 58, 157.
96. Stein L, Kircik L, Fowler J, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: Results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatol.* 2014, 13, 316–323.
97. Taieb A, Ortonne J, Ruzicka T, et al. Ivermectin Phase, I.I.I.s.g. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: A randomized, investigator-blinded trial. *Br. J. Dermatol.* 2015, 172, 1103–1110.
98. Schaller M, Kemény L, Havlickova B, et al. A randomized phase 3b/4 study to evaluate concomitant use of topical ivermectin 1% cream and doxycycline 40-mg modified-release capsules, versus topical ivermectin 1% cream and placebo in the treatment of severe rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:336–43.
99. Trumbore M, Goldstein J, Gurge R. Treatment of papulopustular rosacea with sodium sulfacetamide 10% – sulfur 5% emollient foam *J Drugs Dermatol.* 2009;8(3):299–304.
100. Green L, Bhatia N, Toledano O, et al. Silica-based microencapsulation used in topical dermatologic applications. *Arch. Dermatol. Res.* 2023, 315, 2787–2793.
101. Van Zuuren E, Arents B, van der Linden M, et al. Rosacea: new concepts in classification and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22:457– 65.

102. Ferrari A, Diehl C. Evaluation of the efficacy and tolerance of a topical gel with 4% quassia extract in the treatment of rosacea. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(1):84–8.
103. ALThieb D, Al Mohammad M. Efficacy of a Topical cream with 4% Quassia amara extract for the Treatment of Papulopustular rosacea. Master dissertation, Damascus University, Damascus. 2018.
104. Schlesinger T, Powell C. Efficacy and tolerability of low molecular weight hyaluronic acid sodium salt 0.2% cream in rosacea. *J Drugs Dermatol* 2013;12(6): 664–667.
105. Bamford J, Elliott B, Haller I. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:107-8.
106. 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.
107. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Galvez J. Minocycline: Far beyond an antibiotic. *Br. J. Pharmacol.* 2013, 169, 337–352.
108. Del Rosso J, Webster G, Weiss J, et al. Nonantibiotic Properties of Tetracyclines in Rosacea and Their Clinical Implications. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2021, 14, 14–21.
109. van der Linden M, van Ratingen A, van Rappard D, et al. DOMINO, doxycycline 40 mg vs. minocycline 100 mg in the treatment of rosacea: A randomized, single-blinded, noninferiority trial, comparing efficacy and safety. *Br. J. Dermatol.* 2017, 176, 1465–1474.
110. Valentin S, Morales A, Sanchez J, et al. A. Safety and efficacy of doxycycline in the treatment of rosacea. *Clin Cosmet Investing Dermatol.* 2009;2:129-140
111. Del Rosso J. Effectiveness and safety of doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads) once daily as add-on therapy to existing topical regimens for the treatment of papulopustular rosacea: Results from a community-based trial. *Cutis* 2010, 86, 16–25.
112. Gomolin T, Cline A, Pereira F. Treatment of rosacea during pregnancy. *Dermatol. Online J.* 2021, 27, 7.
113. Navarro M, Guillen P, Martinez A, et al. Papulopustular Rosacea: Response to Treatment with Oral Azithromycin. *Actas Dermosifiliogr.* 2018, 109, 529–535.
114. Park H, Del Rosso J. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4(9):54–61.
115. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabo E, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea—Doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010, 8, 505–515.

116. Paichitrojjana A. Successful treatment of ivermectin refractory demodicosis with isotretinoin and permethrin cream. *JAAD Case Rep.* 2022 Jul 1;26:98-100.
117. Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(5 Pt 1):775-777.
118. Aquilina C, Viraben R, Sire S. Ivermectin-responsive Demodex infestation during human immunodeficiency virus infection. A case report and literature review. *Dermatology.* 2002;205(4):394-397.
119. Allen K, Davis C, Billings S, et al. Recalcitrant papulopustular rosacea in an immunocompetent patient responding to combination therapy with oral ivermectin and topical permethrin. *Cutis.* 2007;80(2):149-151.
120. Brown M, Hernández-Martín Á, Clement A, et al. Severe Demodex folliculorum associated oculocutaneous rosacea in a girl successfully treated with ivermectin. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):61-63.
121. Hernández-Martín Á. Oral Ivermectin to Treat Papulopustular Rosacea in a immunocompetent patient. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(7):685-686.
122. [Http://www.drugs.com/mtm/ivermectin.html](http://www.drugs.com/mtm/ivermectin.html).
123. Vaidhyanathan U. Review of ivermectin in scabies. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2001;5(6):496-504.
124. Pye R, Burton J. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet.* 1976;1(7971):1211-12.
125. Sharquie K, Najim R, Al-Salman H. Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo controlled study. *Int J Dermatol.* 2006;45(7):857-61.
126. Bamford J, Gessert C, Haller I, et al. Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol.* 2012;51(4):459-62.
127. Li J, Yuan X, Tang Y, et al. Hydroxychloroquine is a novel therapeutic approach for rosacea. *Int Immunopharmacol.* 2020;79:106178.
128. Wang B, Yuan X, Huang X, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of patients with rosacea: a multi-center, randomized, double-blind, double-dummy, pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:543-5.
129. Weinstock L, Steinhoff M. Rosacea and small intestinal bacterial overgrowth: prevalence and response to rifaximin. *J Am Acad Dermatol.* 2012;68: 875-6.
130. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:759-64.

- 131.Kumar A, Chiou A, Shih Y, et al. An exploratory, open-label, investigator initiated study of interleukin-17 blockade in patients with moderate to severe papulopustular rosacea. *Br. J. Dermatol.* 2020, 183, 942–943.
- 132.Saal R, Borda L, Hoffman M, et al. Treatment of granulomatous rosacea with adalimumab. *JAAD Case Rep.* 2023, 40, 89–91.
- 133.Sun Y, Man X, Xuan X, et al. Tofacitinib for the treatment of erythematotelangiectatic and papulopustular rosacea: A retrospective case series. *Dermatol. Ther.* 2022, 35, e15848.
- 134.Tow A, Wu W, Gallo R, et al. Rosacea : part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:761-770.
- 135.Hofmann M, Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 (suppl 6):38-43.
- 136.Madan V, Ferguson J, August P .Carbon dioxide laser treatment of rhinophyma: a review of 124 patients. *Brit J Dermatol* 2009;161:814–818.
- 137.Snapp R. Lewandowsky’s rosacea-like eruption; a clinical study. *J Invest Dermatol* 1949;13(4):175-190.
- 138.Helm K, Menz J, Gibson L, et al. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:1038–1043.
- 139.Webster G, Del Rosso J. Anti-inflammatory activity of tetracyclines. *Dermatol Clin.* 2007;25(2):133–135.
- 140.Sánchez JL, Berlingeri-Ramos AC, Dueño DV. Granulomatous rosacea. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(1):6-9.
- 141.Mani S, Rout A, Khandare M. Dermoscopic Features of Lupus Miliaris Disseminatus Faciei (LMDF). *Indian J Dermatol.* 2023 Nov-Dec;68(6):728.
- 142.Ljubojevic S, Basta-Juzbasic A, Lipozencic J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:121—6.
143. Rath S, Kumrah L. Topical corticosteroid-induced rosacea-like dermatitis: a clinical study of 110 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:42–46.
- 144.Picardo M, Ottaviani M. Skin microbiome and skin disease: the example of rosacea. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(Suppl. 1):85–86.
- 145.Plewig G, Jansen T, Kligman A. Pyoderma faciale. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 1611–1617.
- 146.Smith L, Meehan S, Cohen D. Rosacea fulminans with extrafacial lesions in an elderly man: successful treatment with subantimicrobial-dose doxycycline. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):763–765.

- 147.Firooz A, Firoozabadi M, Dowlati Y. Rosacea fulminans (pyoderma faciale): Successful treatment of a 3-year old girl with oral isotretinoin. *Int J Dermatol.* 2001;40(3):203–205.
- 148.Angileri L, Veraldi S, Barbareschi M. Rosacea fulminans: two case reports and review of the literature. *The Journal of dermatological treatment.*2021;32(1), 110–113.
- 149.Walsh, R, Endicott, A, Shinkai K. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: A Comprehensive Review. *American journal of clinical dermatology.* 2018;19(1), 79–86.
- 150.Ormond P, Rogers S. Case 3. Pyoderma faciale (PF) (rosacea fulminans). *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:107–108.
- 151.Strauss J. Rosacea fulminans. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:385.
- 152.Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, et al. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:764–767.
- 153.Hu S, Robinson M, Meehan S, et al. Morbihan disease. *Dermatol Online J.* 2012;18:27.
- 154.Smith L, Cohen D. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of Morbihan disease: a case series report and review of the literature *Arch Dermatol.* 2012;148:1395–1398.
- 155.Lipozencic J, Hadzavdic S. Perioral dermatitis. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):125–130.
- 156.Dubus J, Marguet C, Deschildre A, et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy.* 2001;56:944–948.
- 157.Lee G, Zirwas M. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment. *Dermatol Clin* 2015;33: 447– 455.
- 158.Ramelet A, Delacretaz J. Histopathological study of perioral dermatitis. *Dermatologica.* 1981;163: 361–369.
- 159.Nguyen V, Eichenfield L. Periorificial dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 781–785.
- 160.Wells K, Brodell R. Topical corticosteroid ‘addiction’. A cause of perioral dermatitis. *Postgrad Med.* 1993;93:225–230>
- 161.Baroni A, Russo T, Faccenda F, et al. Idiopathic facial aseptic granuloma in a child: a possible expression of childhood rosacea. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:394–395.

162. Roul S, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, et al. Idiopathic aseptic facial granuloma (pyodermite froide du visage): a pediatric entity? Arch Dermatol. 2001;137:1253–1255.
163. Chiriac A, Brzezinski P, Chiriac A. Idiopathic facial aseptic granuloma in a two-year old boy: a case report. Adv Pediatr Res. 2015;2:11.
164. Prey S, Ezzedine K, Hautier J, et al. IFAG and childhood rosacea: a possible link? Pediatr Dermatol. 2013; 30: 429–432.
165. Knöpfel N, Zubiaur A, Morel L, et al. Ultrasound findings in idiopathic facial aseptic granuloma: case series and literature review. Pediatr Dermatol. 2018; 35: 397–400.
166. Neri I, Raone B, Dondi A, et al. Should idiopathic facial aseptic granuloma be considered granulomatous rosacea? Report of three pediatric cases. Pediatr Dermatol 2013; 30: 109–111.
167. Xu M, Molento M, Blackhall W, et al. Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. Mol Biochem Parasitol. 1998;92:327–335.

Abstract

Introduction: Rosacea is a chronic inflammatory dermatologic disease that affects predominantly the face and it has an adverse impact on quality of life. The pathophysiology of rosacea is poorly understood, so the therapy is still unsatisfactory. Ivermectin targets demodex folliculorum mites which play a role in the pathophysiology of rosacea, so it could be a treatment option as it is available, safe, and inexpensive.

Objective: Evaluation of the efficacy of oral ivermectin compared to doxycycline in the treatment of papulopustular rosacea.

Research methods: A randomized, open-label clinical trial involving 40 patients distributed as follows:

The first group: 20 patients treated with oral ivermectin tablets at a dose of 0.2 mg/kg and repeated after a week.

The second group: 20 patients treated with oral doxycycline capsules at a dose of 100 mg daily for a month, with the application of sunscreen with a protection factor of 30 or more for both groups.

The therapeutic efficacy was evaluated according to the four main clinical indicators of rosacea (papules, pustules, erythema, and telangiectasia), and the response of treatment was divided into excellent, good, moderate, and poor, in addition to evaluate the side effects.

Results:

Doxycycline was effective in treating papulopustular rosacea, as there was an improvement in the index of rosacea severity according to the number of papules and the number of pustules, as well as the severity of erythema at the end of treatment. While ivermectin was not effective in treating papulopustular rosacea, as there was no improvement in the rosacea severity score according to the number of papules, the number of pustules, and the severity of erythema at the end of treatment. Neither drug was effective in treating telangiectasia.

The side effects were well tolerated and no patient experienced withdrawal from them. Doxycycline caused nausea, gastrointestinal discomfort, and abdominal pain, while ivermectin did not cause any side effects.

Doxycycline achieved a good response (improvement in at least 3 variables) in 40% and an intermediate response (improvement in at least 2 variables) in 60% of patients, while ivermectin achieved a poor response (improvement in only one variable, or no improvement of lesions after treatment) in 100% of patients. The patients.

Conclusion:

Oral ivermectin is not as effective in treating papulopustular rosacea as oral doxycycline.

Keywords: rosacea, ivermectin, doxycycline.

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



Comparative Study between The Efficacy of oral ivermectin versus doxycycline in the Treatment of papulopustular rosacea

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dermatology

Prepared By: Dr. Razan Abd Alaziz Wassouf

Supervisor:

PHD. MD. Nemat Alsaghir

Head of the Department

Prof. PHD. MD. Kinda Alshawwa

2023