الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلّيّة الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة فعالية رهيم التيربينافين 1% بالمقارنة مع هلام الميترونيدازول 0,8% في علاج الوردية الحطاطية البثرية

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهريّة

إعداد:

د.مريم محمّد عثمان

بإشراف:

م.د. سوزان قطيني

العام الدراسي:

2024

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

أن كل ماينتج عن البحث و الأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشرأو مكاتب أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر)

أنه لايوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

د.مريم عثمان

شكر وتقدير

أتقدم بجزيل الشكر لجميع أساتذتي الكرام في قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق و أخص بالذكر الدكتورة سوزان قطيني لإشرافها على هذا البحث العلمي.

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
الملخص	**1**
المقدمة	**1**
هدف البحث	**1**
طرق البحث	**1**
النتائج	**1**
الاستنتاج	**2**
الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث	**3**
أولاً: مقدمة البحث	**3**
ثانياً: السؤال البحثي	**3**
ثالثاً: الفرضية البحثية	**3**
رابعاً: هدف البحث	**4**
خامساً: أهمية البحث	**4**
سادساً: منهج البحث وأدواته	**4**
سابعاً: الدراسات المرجعية	**6**
الدراسة النظرية	**8**
1-الوردية Rosacea	**8**
1-1-التعريف	**8**
1-2-الوبائيات	**8**
1-3-الآلية الإمراضية	**9**
1-4-التظاهرات السريرية	**15**
1-5-التشخيص	**21**

1-6-تظاهرات سريرية غير نموذجية	**22**
1-7-العوامل المحرضة للوردية	**24**
1-8-التشريح المرضي	**26**
1-9-التشخيص التفريقي	**28**
1-10-التدبير	**32**
1-11-الأمراض المرافقة	**48**
1-12-الإنذار	**48**
2-اضطرابات ذات علاقة بالوردية	**49**
2-1-التهاب الجلد حول الفوهات	**49**
2-2-التهاب الجلد حول الفم الحبيبومي الطفلي	**50**
2-3-داء موريبيبون	**51**
2-4-النخالية الجريبية	**52**
3-الميترونيدازول الموضعي	**53**
3-1-مقدمة	**53**
3-2-آلية التأثير	**53**
3-3-الحرائك الدوائية	**53**
3-4-الاستطبابات	**54**
3-5-الجرعة	**54**
3-6-التأثيرات الجانبية	**54**
3-7-مضادات الاستطباب	**55**
3-8-المحاذير	**55**
4-التيربينافين الموضعي	**56**
4-1-مقدمة	**56**

4-2-آلية التأثير	**56**
4-3-الحرائك الدوائية	**57**
4-4-الاستطبابات	**57**
4-5-الجرعة	**57**
4-6-التأثيرات الجانبية	**57**
4-7-مضادات الاستطباب	**57**
الدراسة العملية	**58**
1-طرائق البحث و أدواته	**58**
2-النتائج	**67**
2-1-توصيف العينة	**67**
2-1-1-توصيف العينة حسب طريقة العلاج	**67**
2-1-2- توصيف العينة حسب الجنس	**68**
2-1-3-توصيف العينة حسب العمر	**69**
2-1-4-توصيف العينة حسب مدة المرض	**71**
2-1-5-توصيف العينة حسب عدد الحطاطات قبل العلاج	**73**
2-1-6-توصيف العينة حسب عدد البثرات قبل العلاج	**74**
2-1-7- توصيف العينة حسب شدة الحمامى قبل العلاج	**75**
2-1-8- توصيف العينة حسب شدة توسع الشعريات قبل العلاج	**76**
2-2- نتائج الدراسة	**77**
2-2-1-تطور عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة	**77**
2-2-2-تطور عدد البثرات خلال فترة الدراسة	**79**
2-2-3-تطور شدة الحمامى خلال فترة الدراسة	**83**
2-2-4-تطور شدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة	**86**

2-2-5-الاستجابة العلاجية	**89**
2-2-6-التأثيرات الجانبية	**90**
2-2-7-النكس	**92**
3- المناقشة	**94**
4-المقارنة مع الدراسات العالمية	**98**
5-الخلاصة	**101**
6-التوصيات	**101**
صور بعض المرضى	**102**
المراجع	**104**

رقم الشكل	الشكل	الصفحة
1	شكل يوضح الدويدية الجريبية	13
2	شكل يوضح النمط الأول من الوردية	16
3	شكل يوضح النمط الأول من الوردية	17
4	شكل يوضح الوردية الحطاطية البثرية	18
5	شكل يوضح فيمة أنف	19
6	شكل يوضح فيمة أنف	19
7	شكل يوضح الوردية العينية	20
8	شكل يوضح الوردية العينية	21
9	شكل يوضح الوردية الحبيبومية	23
10	شكل يوضح الوردية الخاطفة	24
11	شكل يظهر تشريح مرضي للنمط الأول من الوردية	26
12	شكل يظهر تشريح مرضي للنمط الثاني من الوردية	27
13	شكل يظهر التشريح المرضي لفيمة الأنف	27
14	شكل يظهر تشريح مرضي للوردية الحبيبومية	28
15	شكل يظهر فيمة أنف قبل وبعد العلاج بالايزوتريتينون	47

16	شكل يظهر فيمة أنف قبل وبعد الاستئصال بالمشرط	47
17	شكل يظهر التهاب الجلد حول الفوهات	50
18	شكل يظهر التهاب حول الفم الحبيبومي الطفلي	50
19	شكل يظهر داء موريبيون	52
20	مريض رقم(1) قبل وبعد العلاج برهيم التيربينافين	102
21	مريض رقم(2) قبل وبعد العلاج برهيم التيربينافين	102
22	مريض رقم(3) قبل وبعد العلاج بهلام الميترونيدازول	103

الرقم	الرسوم البيانية	الصفحة
1	توزع عينة الدراسة وفقاً لنوع العلاج المستخدم	67
2	التوزع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج	69
3	التوزع النسبي لأعمار المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج	71
4	متوسط مدة المرض وفقاً لمجموعتي العلاج	72
5	متوسط عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة وفقاً مجموعتي العلاج	79
6	متوسط عدد البثرات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي العلاج	82
7	التوزع النسبي لشدة الحمامى خلال فترة الدراسة في مجموعة الميترونيدازول	85
8	التوزع النسبي لشدة الحمامى خلال فترة الدراسة في مجموعة التيربينافين	85
9	التوزع النسبي لشدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة في مجموعة الميترونيدازول	88
10	التوزع النسبي لشدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة في مجموعة التيربينافين	88
11	التوزع النسبي للاستجابة العلاجية وفقاً لمجموعتي العلاج	90
12	التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية وفقاً لمجموعتي العلاج	91
13	التوزع النسبي للنكس وفقاً لمجموعتي العلاج	93

الرقم	الجدول	الصفحة
1	Rosacea Severity rating	6
2	معايير تشخيص الوردية	22
3	التشخيص التفريقي للنمط الأول من الوردية(الحمامى مع توسع الشعريات)	28
4	التشخيص التفريقي للنمط الثاني من الوردية(النمط الحطاطي البثري)	30

5	التشخيص التفريقي للنمط الفيمي من الوردية	31
6	مشعرات المراقبة في استبيان مريض الوردية	66
7	التأثيرات الجانبية الملاحظة في استبيان مريض الوردية	66
8	التوزع التكراري و النسبي للجنس وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات الجنس وفقاً لنوع العلاج.	68
9	توزع أعمار المرضى في مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج	70
10	مدة المرض في مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار independent T-Test لمقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لنوع العلاج	71
11	متوسط عدد الحطاطات بين مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج ونتائج اختبار independent t-test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات قبل بدء العلاج	73
12	متوسط عدد البثرات بين مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج ونتائج اختبار independent t-test لمقارنة متوسط عدد البثرات قبل بدء العلاج	74
13	توزع شدة الحمامى بين مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة شدة الحمامى قبل بدء العلاج	75
14	توزع شدة توسع الشعريات بين مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة شدة توسع الشعريات قبل بدء العلاج	76
15	تطور عدد الحطاطات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج ونتائج اختبار independent t-test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات خلال فترة العلاج	77
16	تطور عدد البثرات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج ونتائج اختبار independent t-test لمقارنة متوسط عدد البثرات خلال فترة العلاج	80
17	تطور شدة الحمامى بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات شدة الحمامى وفقاً لنوع العلاج خلال فترة العلاج	83
18	تطور شدة توسع الشعريات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات شدة توسع الشعريات وفقاً لنوع العلاج خلال فترة العلاج	86
19	توزع الاستجابة العلاجية ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات تقييم الاستجابة وفقاً لنوع العلاج	89

20	توزع التأثيرات الجانبية بين مجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات التأثيرات الجانبية وفقاً لنوع العلاج	90
21	توزع النكس بين مجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات النكس وفقاً لنوع العلاج	92
22	مقارنة دراستنا مع الدراسة الشبيهة بدراستنا التي أجريت في تركيا بين عامي 2006-2007	97

الملخص

المقدمة:

الوردية مرض جلدي مزمن شائع يصيب الوجه بمنتصف العمر.

تشمل التظاهرات السريرية للمرض: الحمامى الوجهية الثابتة، الحطاطات والبثرات الالتهابية، توسع الشعريات، إحساس الوخز واللذع.

للآلية الالتهابية دور هام في الامراضية الرئيسية للوردية، كون التيربينافين له دور مضاد للالتهاب لذلك قد يكون خياراً علاجياً متوافراً وآمناً ورخيص الثمن.

هدف البحث:

تقييم فعالية وأمان رهيم التيربينافين 1% في علاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة والمتوسطة ومقارنة النتائج مع فعالية وأمان هلام الميترونيدازول 0,8%.

طرق البحث:

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة شملت 40 مريض من مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة للمتوسطة وتوزعوا كالتالي:

المجموعة الأولى: تم تطبيق هلام الميترونيدازول 0,8 % مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع.

المجموعة الثانية: تم تطبيق رهيم التيربينافين 1% مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع.

تم تقييم الفعالية العلاجية لكل من المجموعتين من خلال المشعرات السريرية الرئيسية للوردية بالإضافة إلى حساب الاستجابة العلاجية في كل مجموعة على حدا ومقارنتها بين مجموعتي العلاج بالإضافة إلى مقارنة الآثار الجانبية.

النتائج:

لم يكن هنالك فارق إحصائي هام في الفعالية بين رهيم التيربينافين وهلام الميترونيدازول.

حيث حقق رهيم التيربينافين استجابة كاملة بنسبة 0% و متوسطة بنسبة 35% و خفيفة بنسبة 45% أما هلام الميترونيدازول ف كانت نسبة الاستجابة الكاملة 10% و نسبة الاستجابة المتوسطة 40% ونسبة الخفيفة 30%.

أما بالنسبة للتأثيرات الجانبية فكانت متماثلة في المجموعتين وكانت جيدة التحمل، تراوحت بين الحكة، التهاب الجلد التماسي، إحساس الوخز والجفاف.

الاستنتاج:

رهيم التيربينافين علاج آمن وفعال في علاج الوردية الحطاطية البثرية وذات تكلفة محدودة مع تأثيرات جانبية محتملة.

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث.

أولاً: مقدمة البحث:

الوردية مرض جلدي مزمن شائع يصيب الوجه بمنتصف العمر.

تشمل التظاهرات السريرية للمرض: الحمامى الوجهية الثابتة، الحطاطات والبثرات الالتهابية، توسع الشعريات، إحساس الوخز واللذع.

يصيب البالغين متوسطي العمر، يصيب الأفراد ذوي البشرة الفاتحة الحساسة للشمس [1].

المسؤول الأساسي عن الآلية الامراضية للمرض:

سوء التنظيم الوعائي العصبي، والاستجابة المناعية البدئية المضطربة.

كما تلعب المحرضات البيئية و المؤهبات الجينية دوراً [2].

يختلف تدبير المرض من نمط لآخر لكن إجراءات العناية بالجلد من الوقاية الشمسية والترطيب المستمر وتجنب المهيجات ضرورية في كل الأنماط.

رغم تنوع علاجات هذا المرض لكن مضادات الفطور من عائلة Allylaminen كالتيربينافين التي تمتلك خاصية مضادة للالتهاب [3] (الآلية الالتهابية تلعب دور رئيسي في إمراضية الوردية) لم تقيم بعد في علاجات الوردية حيث توجد تقارير قليلة عن علاج الوردية بالتيربينافين الموضعي والجهازي لذلك قمنا بدراسة فعالية وأمان رهيم التيربينافين الموضعي1% في علاج الوردية الحطاطية البثرية خفيفة لمتوسطة الدرجة ومقارنتها بهلام الميترونيدازول المعروف في علاج الوردية حيث يملك خاصية مضادة للالتهاب.

ثانياً: السؤال البحثي:

هل يبدي رهيم التيربينافين1% فعالية في علاج الوردية الحطاطية البثرية مقارنة بفعالية هلام الميترونيدازول0,8%، وهل يبدي رهيم التيربينافين آثار جانبية أقل مقارنة بهلام الميترونيدازول.

ثالثاً: الفرضية البحثية:

رهيم التيربينافين1 % علاج فعال و آمن في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

رابعاً: هدف البحث:

تقييم فعالية وأمان رهيم التيربينافين ومقارنة النتائج مع فعالية وأمان هلام الميترونيدازول في علاج الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة للمتوسطة.

تقييم الآثار الجانبية لكل من الدوائين المستخدمين.

خامساً: أهمية البحث:

الوردية مرض جلدي التهابي مزمن قد يسبب مشاكل تجميلية ونفسية هامة بسبب طبيعته المزمنة، الدراسات مستمرة لكشف عوامل دوائية جديدة تؤمن تدبير فعال وآمن لكل من الهجمات الحادة وعلاج الصيانة للمرض، وأيضاً ذات تكلفة محدودة وتأثيرات جانبية قليلة.

سادساً: منهج البحث وأدواته:

6-1-تصميم البحث:

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة.

6-2-معايير الدخول

مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة لمتوسطة الدرجة.

العمر >18 سنة.

6-3-معايير الاستبعاد:

الحساسية الضيائية.

الحوامل والمرضعات.

تطبيق أدوية موضعية أو جهازية (ستيروئيدات، صادات، ريتينوئيدات) خلال فترة شهر من العلاج.

التحسس لأي من الدوائين.

6-4-حجم العينة:

تم حساب حجم العينة وفق برنامج G Power وتبين أنه يجب ألا يقل عن 30مريض (15مريض لكل ذراع). بلغ عدد المرضى الذين حققوا معايير الدخول إلى البحث من بين المرضى المراجعين للمشفى 44مريضاً، وقد وزعوا بشكل عشوائي رقمي (حيثُ وضع المرضى ذوو الأرقام الفردية ضمن المجموعة الأولى والمرضى ذوو الأرقام الزوجية ضمن المجموعة الثانية) وذلك منعاً للانحياز.
انقطع التواصل مع 4 مرضى ، لذا استبعدت بياناتهم وأجريت الدراسة الإحصائية على بيانات المرضى الذين أكملوا مرحلة العلاج والمتابعة، أي على بيانات 40 مريضاً (20 في المجموعة الأولى و 20 في المجموعة الثانية).

6-5-خطة العمل:

من ضمن المرضى المراجعين مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق تم اختيار مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيف للمتوسط.

تم اطلاع المرضى على الدراسة والتأكد من شروط الدخول في الدراسة وغياب شروط الاستبعاد من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة وفحص دقيق للآفات.

تم طلب توقيع موافقة مستنيرة من كل مريض بعد شرح بنودها بشكل واضح.

تم تصوير صور فوتوغرافية للآفات.

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين بطريقة عشوائية:

المجموعة الأولى: تم تطبيق هلام الميترونيدازول 0,8 % مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع.

المجموعة الثانية: تم تطبيق رهيم التيربينافين1% مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع.

لم يتم تطبيق علاج آخر باستثناء واقي الشمس مع الترطيب المتكرر في المجموعتين.

تم متابعة المرضى كل أسبوعين لمدة 8 أسابيع، تم التقييم السريري في كل زيارة وتضمن التقييم السريري عدد الحطاطات، عدد البثرات، شدة الحمامى، شدة توسع الشعريات.

تم تقييم درجة الوردية لكل مريض وفق التالي:

جدول(1) Rosacea severity rating [2]

المتغير السريري	0	1	2	3
الحمامى	لا يوجد	خفيف	متوسط	شديد
عدد الحطاطات	0	10-1	20-11	20<
عدد البثرات	0	10-1	20-11	20<
توسع الشعريات	لا يوجد	خفيف	متوسط	شديد

Total severity score (TSS): نحصل عليها بجمع معدل الشدة للمتغيرات السريرية الأربعة لكل مريض.

تم حساب Total severity score قبل وبعد العلاج وحساب الفعالية العلاجية من خلال حساب معدل التحسن وفق التالي:

معدل التحسن= (درجة شدة الوردية الكلي قبل العلاج –درجة شدة الوردية الكلي بعد العلاج)×100/درجة شدة الوردية الكلي قبل العلاج

تم تصنيف الاستجابة للعلاج كالتالي:

لا استجابة: معدل التحسن <50%

استجابة خفيفة: معدل التحسن 50-75%

استجابة متوسطة: معدل التحسن 75-90%

استجابة كاملة: معدل التحسن >90%

كما تم تقييم الآثار الجانبية في كل من المجموعتين.

سابعاً: الدراسات المرجعية:

7-1-الدراسة الشبيهة بدراستنا التي قام بها Zehra Aşiran Serdar and Şirin Yaşar

وأجريت في تركيا بين عامي 2006-2007 بعنوان[4]:

Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0.75% metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea

Zehra Aşiran Serdar and Şirin Yaşar

Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Dermatology, Istanbul, Turkey

وجدت الدراسة أن رهيم التيربينافين علاج فعال في تدبير الوردية الحطاطية البثرية وعلاج جيد التحمل ومماثل لفعالية هلام الميترونيدازول.

أولاً: الدراسة النظرية

1-الوردية Rosacea

1-1-التعريف:

الوردية: مرض جلدي مزمن، يشمل طيف من الموجودات التي تحدث أساساً في جلد الوجه و لكن قد تصيب العين [1].

تشمل الموجودات السريرية في الوردية: حمامى وجهية دائمة، حطاطات و بثرات التهابية، توسع الشعريات الوجهية، ميل لحدوث توهج وجهي متكرر، وذمة بالوجه غير انطباعية، التهاب بالعين، تغيرات فيمية تشمل الأنف ونادراً الأذن، الجبهة، الذقن و الجفن..[2]

كان يعتقد أن مرض الوردية اضطراب يتطور وفق مراحل يبدأ بالتوهج و ينتهي بالتغيرات الفيمية لكن لا دليل على ذلك [1].

غالباً مايكون التوهج و الحمامى أولى علامات المرض في الأعمار الصغيرة، بينما يشكل توسع الشعريات أول آفات الوردية في الأعمار الكبيرة [2].

1-2-الوبائيات :

من الصعب تحديد معدل وقوع الوردية بدقة بسبب أن مصطلح الوردية يستخدم للدلالة على طيف من التظاهرات السريرية غير النوعية التي يمكن مشاهدتها في اضطرابات أخرى.

بمراجعة الدراسات المختلفة تبين أن معدل وقوع الوردية يتراوح من 0,09% في Faroe Island، 2,3% في ألمانيا،10% في السويد، 22% في أسيتونيا [5].

تبين بمراجعة الدراسات المنشورة التي تم إجراءها لتحديد معدل وقوع كل نمط فرعي أن النمط الأول للوردية (الحمامى مع توسع الشعريات) هو الأكثر شيوعاً، ويقدر معدل وقوعه أربعة أضعاف النمط الثاني الحطاطي البثري [6].

تكون بداية الوردية عادة عند الأشخاص البالغين متوسطي العمر بين الثلاثينات والخمسينات من العمر، تقل مشاهدة المرض في الأعمار الأكبر، كما يكون ظهور الوردية أبكر عند النساء من الرجال [5].

يميل الذكور ل تطوير إصابة أشد من الاناث كما أن الذكور أكثر احتمالاً أن يطوروا فيمة أنف [7].

يحدث المرض عند النساء أكثر من الرجال [8].

نادراً مايصيب المرض الأطفال، و يمكن أي يتظاهر عند الأطفال بأي نمط ماعدا النمط الفيمي.[9]، أظهرت إحدى الدراسات أن متوسط العمر في وردية الأطفال 4-5سنوات، و كما أن وردية الأطفال تظهر بشكل متساوي عند الذكور و الإناث [10].

يصيب الاضطراب الأفراد ذوي البشرة الفاتحة الحساسة للشمس حيث يشخص هذا الاضطراب بكثرة في العيادات الجلدية في شمال أوروبا بالمقارنة مع جنوب أفريقيا التي يشتهر سكانها ببشرة ذات لون أغمق [11].

1-3-الآلية الإمراضية:

الآلية التي تؤدي إلى تطوير الوردية غير مفهومة بشكل جيد حيث تلعب عوامل مختلفة ومتقاطعة دوراً في الإمراضية، حيث من غير المحتمل أن يكون سبب واحد مسؤول عن التظاهرات السريرية المختلفة [12].

❖ اضطراب التنظيم الوعائي العصبي:

تشير المظاهر السريرية المختلفة للوردية من الحمامى العابرة، حمامى مركز الوجه الدائمة، التوهج وتوسع الشعريات للدور الهام للنظام الوعائي في إمراضية الوردية. حيث وجد زيادة في تدفق الدم في جلد مرضى الوردية كما أن مرضى الوردية يتوهجون استجابة للحرارة بشكل أسرع من غيرهم [13].

كما وجدت دراسات نسيجية تعبير عال لعامل النمو البطاني الوعائيVEGF،CD31، والعامل البطاني اللمفي

D2-40 وهذا يعني تحريض متزايد للخلايا البطانية الوعائية واللمفية [14].

يعاني مرضى الوردية من حس اللذع، الحرقة كما أن عتبة الألم والحرارة تكون أقل من الناس الطبيعيين [15].

حيث أن تحريض النهايات العصبية الجلدية بمحرضات معينة (توابل، كحول، حرارة) تؤدي إلى فتح قنوات تدعى Transient receptor potential vanilloid TRPV معبر عنها تعبيراً واسعاً ضمن العصبونات والخلايا

الكيراتينية والخلايا البطانية، تفعيل هذه القنوات تؤدي إلى حدوث التهاب عن طريق إطلاق الوسائط العصبية مثل البراديكنين و أكسيد النيتريك بمكان الالتهاب وهذا يؤدي إلى التوسع الوعائي، انسلال بروتينات البلازما، حشد الخلايا الالتهابية و هذا يتظاهر سريرياً بالحمامى، الوذمة، الحطاطات، البثرات، والتليف، كما يفسر حس اللذع والحرقة عند مرضى الوردية [16-17].

❖ <u>المناعة البدئية المضطربة:</u>

لوحظ زيادة نشاط (Toll like Recepter2 (TLR2، نشاط البروتياز protease، وانتاج LL37[1] من الكاثيليسيدين Cathelicidin[2] عند مرضى الوردية[18]، حيث يعزز سبيل TLR2 تعبير IL-8,IL-1B, TNF-aالعامل المنخر للورم والتي تعبير عوامل مكونة للأوعية [19]، كما يؤثر LL-37 على عدة عوامل أهمها جذب الكريات البيض، إنتاج السيتوكينات، إطلاق الكيموكينات من الخلايا البدينة، تعزيز التعبير عن IL-1,IL-6 و(MMP-9) Matrix Metalloprotinase-9 [20]. وبالتالي تعزيز الاستجابة المناعية كما يعزز LL-37 تكاثر الخلايا البطانية وبالتالي تكوين الأوعية [21].

كما لوحظ زيادة الخلايا البدينة عند مرضى الوردية حيث تعد مصدر هام للكاثيليسيدين كما أن LL-37 يؤدي لتفعيلها وإطلاق الوسائط الالتهابية منها مما يساهم بحدوث التليف و الاستحداث الوعائي [22].

[1] LL-37: ببتيد نشط ضد عدة أنماط من الأحياء الدقيقة
[2] Cathelicidin: ببتيد مضاد للأحياء الدقيقة

❖ الأشعة فوق البنفسجية:

يقترح انتشار الوردية في الأنماط الضيائية (I-II) دور الأشعة فوق البنفسجية (Ultraviolet UV) في إمراضية الوردية.

حيث وجد أن الأشعة فوق البنفسجية B (UVB) تحرض التكاثر الوعائي وتزيد إفراز العوامل المحرضة للأوعية من الخلايا الكيراتينية مثل عامل النمو البشروي[23].

كما يحرض Ultraviolet Radiation (UVR) إنتاج جزيئات الأوكسجين المفعلة التي تنظم ميتالوبروتيناز المطرق التي تؤدي إلى ضرر المطرق في الجلدو الأوعية[24].

مايدعم دور الأشعة في امراضية الوردية توضع المرض بشكل أساسي على المناطق المحدبة من الوجه والمناطق الخالية من الأشعار في فروة الرأس عند المرضى الذكور، أيضاً وجود المران السفعي في الخزعات المأخوذة من جلد الوجه عند الأشخاص المصابين بالوردية [7].

قد يكون التعرض لأشعة الشمس عاملاً مسبباً للنمط الأول حيث يذكر مرضى الوردية النمط الأول (الحمامى مع توسع الشعريات) تفاقم الاضطراب لديهم عند التعرض لأشعة الشمس والرياح والظروف المناخية السيئة، وحيث كان مقدار التعرض لأشعة الشمس مرتبط بخطورة تطوير النمط الأول من الوردية [25] .

لم تظهر علاقة مهمة بين الوردية الحطاطية البثرية (النمط الثاني) والتعرض للأشعة فوق البنفسجية أو علامات المران السفعي في دراسة سكانية أيرلندية تقارن بين الأفراد الذين يعانون من الوردية الحطاطية البثرية مع آخرين غير مصابين بالوردية [26]، بالإضافة إلى ماذكره بعض مرضى النمط الثاني من الوردية حيث تحسنت حالتهم عند التعرض لأشعة الشمس [27].

❖ سوء الحاجز الجلدي:

تعكس العديد من المظاهر السريرية عند مرضى الوردية اضطراب الحاجز الجلدي، حيث يعاني مرضى الوردية من جفاف الوجه، كما أكدت دراسات أن عتبة هيوجية البشرة منخفضة عند المرضى [28]. وبما أن فقد الماء متزايد عند المرضى (علامة لاضطراب الحاجز الجلدي) هذا يسمح بدخول أعلى للمخرشات الحسية عبر الطبقة القرنية [29].

يملك مرضى النمط الحطاطي البثري شذوذاً في الحموض الشحمية في طبقات البشرة السطحية ومستوى منخفض لترطيب البشرة [30].

❖ الأخماج:

ما يدعم دور العضيات في إمراضية الوردية الحطاطية البثرية التعبير المتزايد عن مستقبلات TLR−2 وتعبير الكاثيليسيدين المتزايد ونشاط الكريات البيض [31].

- أهم العضيات المتهمة:

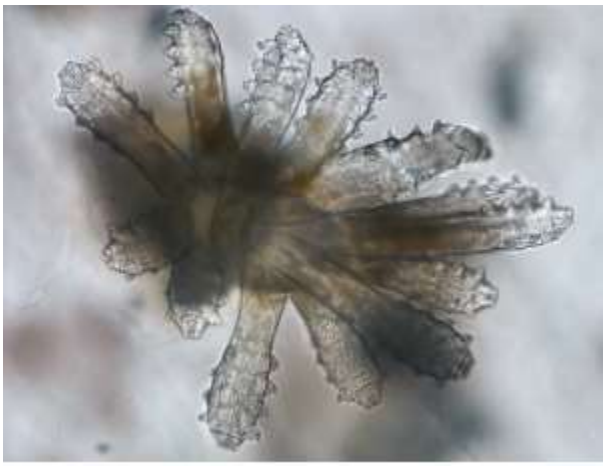
−الدويدية الجريبية:

اقترح أن تكاثر الدويدية الجريبية في الوحدة الجريبية الزهمية عامل مسبب محتمل في تطور التظاهرات الالتهابية الجلدية والعينية عند مرضى الوردية [32] حيث تلعب دوراً في تعديل الاستجابة المناعية للمضيف كباقي عضيات النبيت الطبيعي في الجلد [33].

توجد الدويدية الجريبية بشكل طبيعي في البشرة في الوحدة الجريبية الزهمية، لكن لوحظ تواجدها بأعداد كبيرة عند مرضى الوردية [34−35]، احتشار الجريب بكميات كبيرة بالدويدية يؤدي إلى رشاحة غنية باللمفاويات حوله وبشكل مسيطر CD4 [36].

كذلك قد تحمل الدويدية جراثيم bacillus oleronius التي تحوي مستضدات بروتينية [37] تحرض استجابة التهابية من خلال البروتياز الموضعي وإحداث خلل بالاستجابة المناعية البدئية.[38]

ما يدعم دور الدويدية الجريبية في الوردية إحدى الدراسات التي أكدت الدور الفعال لرهيم الايفرمكتين1% بالمقارنة مع الدواء الغفل في تقليل الآفات الالتهابية عند مرضى الوردية.[39]



صورة (1) يوضح الدويدية الجريبية[7]

-الملتوية البوابية:

أظهرت دراسة حالة-شاهد انتشاراً أعلى لخمج الملتوية البوابية في مجموعة مرضى الوردية مقارنة مع مجموعة الشاهد المماثلة من حيث العمرو الجنس، وربطت الوردية مع التهاب المعدة [40] بينما في دراسة حالة- شاهد أخرى أظهرت أن معدل خمج الملتوية البوابية عند مرضى الوردية مشابه لمجموعة الشاهد الأصحاء [41].

أظهرت دراسة تحليل الكربون بالنفس ارتباطاً مهماً بين الخمج بالملتوية البوابية والوردية [42].

بعض الدراسات الأخرى أظهرت أن التخلص من الملتوية البوابية يؤدي لعلاج الوردية [43]، لكن حقيقة أن الصادات الفموية هي العلاج المختار للحالتين تزيد صعوبة تفسير هذه النتائج [44] لذلك العلاقة بين الوردية والخمج بالملتوية ذات تقدير قليل.

رغم النتائج المتضاربة لهذه الأبحاث توجد آليات تفسر الارتباط بين المرضين، حيث أن الوردية مرض التهابي متواسط مناعياً والخمج بالملتوية البوابية يحرض الالتهاب والتوهج نتيجة تحرر منتجات لها تأثير وعائي وتأثير على الحركية الوعائية [45]. حيث يزيد تراكيز الأكسيد النتروجيني المحرض للتوسع الوعائي و الالتهاب والاستجابة السامة الخلوية، ويحرض سيتوكينات ماقبل التهابية مثل العامل المنخر للورم والانترولكين 8 مؤدياً إلى سلسلة من الاستجابات الالتهابية [46].

-العضيات الأخرى المتهمة:

أظهرت دراسة عدة عضيات متهمة في تحريض إمراضية الوردية أهمها المكورات العنقودية البشروية Staphylococcus epidermidis[47]، الكلاميدوفيلا الرئويةChlamydophila pneumonia[48]، الوتديات corynebactrium Kroppenstrdtii[49] حيث يعتقد أن لها دور في تحريض استجابة التهابية وقد تتعلق قدرتها الإمراضية بحجم جمهرة العضيات أكثر من كونها موجودة فقط في الجريب الشعري.[48]

جراثيم الأمعاء الدقيقة: دورها محض جدل في الوردية حيث أظهرت إحدى الدراسات تحسناً في المرض بعد علاج المرضى الذين لديهم زيادة في جراثيم الأمعاء الدقيقة بالريفاكسيمين [50].

❖ <u>الوراثة:</u>

50 % من الأفراد المصابين بالوردية لديهم قصة عائلية للمرض وتم التعرف على بعض الجينات المرتبطة بالوردية وتشمل تعددات الأشكال وحيدة النيكليوتيد على الصبغي السادس و ثلاث أليلات (HLA-DRB-1,

.[51] (HLA-DQB1,HLA-DQ1

1-4-التظاهرات السريرية:

في 2002 جمعت الجمعية الوطنية للوردية (USA National Rosacea Society) لجنة خبراء لتطوير نظام تصنيف معياري للوردية:

وضعت اللجنة أربعة أنماط متميزة فرعية للوردية بالاعتماد على التظاهرات السريرية:[1]

النمط الأول: الوردية الحمامية مع توسع شعريات

النمط الثاني: الوردية الحطاطية البثرية

النمط الثالث: الفيمة

النمط الرابع: الوردية العينية

1-4-1-الحمامى مع توسع الشعريات:

يعاني المرضى في هذا النمط من زيادة تدريجية في الحمامى الوجهية.

تتوضع الحمامى عادة في منتصف الوجه لكن لا تكون مقتصرة على هذه المنطقة، فقد تشاهد على الوجه الوحشي للخدين، الأذنين وأحياناً جوانب العنق.

يلاحظ المرضى في بداية تطور المرض ظهور أوعية دموية متعرجة (التوسعات الشعرية)، وبداية ظهور احمرار وجهي عابر(توهج) يزداد مع تبدلات درجة الحرارة، وقد تفاقمه بعض أنواع الأغذية والمشروبات (المشروبات الساخنة، الكحول والبهارات...).

ذكر العديد من مرضى النمط الأول وبعض مرضى النمط الثاني أن جلد الوجه يصبح عندهم أكثر حساسية وأنه يتوهج بسهولة باستخدام منتجات العناية بالبشرة التي كان قد اعتادوا عليها سابقاً مثل الصوابين، منتجات العناية بعد الحلاقة، المنتجات المعطرة وغيرها.

كما يعاني المرضى من إحساس الوخز والحرق المزعج في الجلد، الذي يتفاقم بالتعرض لأشعة الشمس والرياح. وقد يتواجد عند مرضى النمط الأول دليل آخر على الأذية السفعية (التقرانات السفعية، الشامات الشمسية) في مكان آخر على الوجه، الأذنين أوالفروة [7].

لهذا النمط عدة درجات:[1]

- توهج خفيف، حمامى باهتة منتصف الوجه، بعض التوسعات الشعرية.
- توهج مزعج متكرر، حمامى بمنتصف الوجه متوسطة الدرجة دائمة، عدة توسعات وعائية منفصلة.
- توهج شديد، حمامى واضحة بمنتصف الوجه، توسعات وعائية صريحة كما قد تترافق مع وذمة.

شكل (2) الوردية النمط الأول (توسعات شعرية واضحة)[7]

شكل (3) الوردية النمط الأول (الحمامى مع التوسعات الشعرية) [52]

1-4-2-النمط الثاني الحطاطي البثري:

يصف المرضى في هذا النمط قصة تطور حطاطات صغيرة لها شكل القبة وبعضها محاط ببثرات تتوضع بشكل أساسي على الخد القاصي، منتصف الذقن، الأنف ومنتصف الجبهة، تكون الحطاطات في مراحل مختلفة من التطور وقد تحوي بعض الآفات الالتهابية هالة من الحمامى مع بعض التوسعات الوعائية الصغيرة في المحيط. أما العقيدات والكيسات ليست من المظاهر السريرية للوردية.

تتضاءل الآفات غير المعالجة خلال أسابيع بدون تندب لكن بعضها قد يترك حمامى تالية للالتهاب [7].

لهذا النمط كذلك عدة درجات:[1]

- بعض الحطاطات والبثرات، حمامى خفيفة بمنتصف الوجه.
- عدة حطاطات وبثرات، حمامى متوسطة الدرجة.
- حطاطات وبثرات شديدة، حمامى واضحة بمنتصف الوجه، بالإضافة للويحات الالتهابية و الوذمة.

شكل (4) يوضح الوردية الحطاطية البثرية [7]

1-4-3-الوردية الفيمية:

قد تصيب الأنف، الأذن ونادراً الجبهة.

تعتبر فيمة الأنف الشكل الأكثر شيوعاً.

تصيب الذكور بشكل أساسي، قد لا تسبق بتغيرات التهابية أوقد تتبع النمط الحطاطي البثري كما سجلت حالات تالية لإصابات سفعية، وقد تحدث عند أشخاص يعانون من العد الشائع.

تبدأ الفيمة على شكل تسمك تدريجي في جلد نهاية الأنف مع مسامات موجودة بشكل بارز، ومع تطور المرض يلاحظ المرضى زيادة في حجم الأنف وأن نهايته البعيدة أصبحت بصلية الشكل، وفي الحالات الشديدة من الفيمة تكون الشكوى الأساسية عند المرضى تشوه شكل الأنف. يذكر المرضى زيادة مزعجة في الإفراز الدهني لجلد الأنف، وظهور مادة دهنية كريهة الرائحة [7].

لفيمة الأنف أيضاً عدة درجات:[1]

- انتفاخ، جريبات متوسعة بشكل خفيف، لايوجد فرط تصنع للنسيج الضام أو الغدد الزهمية، لا تغير في حواف الأنف.

- وذمة متوسطة، جريبات متوسعة بشكل متوسط، تضخم خفيف للتسيج الضام أو الغدد الزهمية، تغير في حواف الأنف دون تشكل عقيدات.
- توذم واضح، جريبات متوسعة بشكل شديد، تشوه حواف الأنف مع تشكل عقيدات.

شكل (5) يوضح فيمة أنف شديدة مع تشوه الأنف [7]

شكل (6) يوضح فيمة أنف يظهر فرط تصنع الغدد الزهمية والنسيج الضام كما يلاحظ الحطاطات الالتهابية [52]

أنواع الوردية الفيمية:[52]

فيمة الأنف: نبدأ كما ذكرنا سابقاً بشكل مسامات مفتوحة وفي المراحل المتقدمة قد يحصل تشوه للأنف.

فيمة الفك: نادرة، قد تؤدي إلى عدم تناظر بالفك.

فيمة الأذن: نادرة، غالباً تصيب النصف السفلي من فصوص الأذن.

فيمة الجبهة: توذم بمنتصف الجبهة، تعطي منظر شبيه بكوشينغ.

فيمة الجفن: يحدث توذم بالجفن، قد ترافق الوردية الحطاطية البثرية أو الوردية العينية.

1-4-4-الوردية العينية: قد ترافق الإصابة الجلدية أو تكون معزولة.

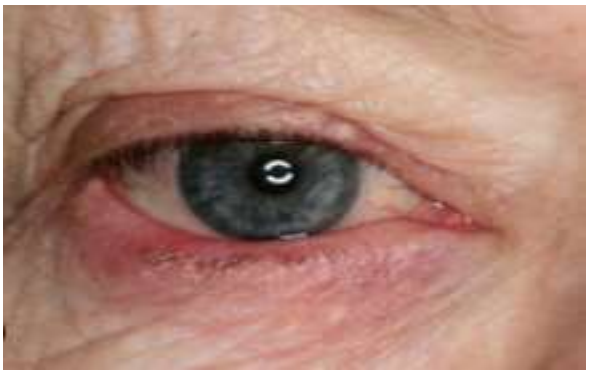
مرضى النمط الحمامي والحطاطي البثري مؤهبين لتطوير إصابة عينية مع نسبة حدوث 50%.

الأعراض غير نوعية وتتضمن الجفاف، حس جسم أجنبي بالعين، دماع، جلبات على حافة الجفن، شعيرات متكررة، البردات، التهاب الجفن....

في الإصابة الشديدة قد يتطور التهاب قزحية، التهاب و توعي قرنية والتهاب الصلبة....[52]

الإصابة عادة ثنائية الجانب لكن قد تكون في عين أشد من أخرى [7].

غالباً لا يربط المرضى هذه الأعراض بالإصابة الجلدية [7].



شكل (7) يوضح الوردية العينية (التهاب الجفن السفلي لدى مريض وردية و احتقان الملتحمة) [52]

شكل (8) يوضح الوردية العينية (احتقان الملتحمة والعين الحمراء لدى مريض وردية بالإضافة لوجود شتر خارجي) [52]

تصف ضمن ثلاث درجات:[1]

- حكة خفيفة، جفاف أو حس رمل داخل العين، توسف ناعم على حافة الجفن، توسع شعريات على حافة الجفن واحتقان خفيف للملتحمة.
- إحساس حرق ولذع، تجلب، حمامى ووذمة على حافة الجفن، التهاب ملتحمة مثبت، بردة.
- ألم، حساسية ضيائية، تشوش رؤية، خسارة رموش، التهاب ملتحمة شديد، اضطرابات القرنية مع احتمال فقد الرؤية، التهاب ما فوق الصلبة والقزحية.

1-5-التشخيص:[53]

دعمت اللجنة العالمية للوردية ROSCO الانتقال من تصنيف الوردية من تحت أنماط إلى تشخيصها بالاعتماد على التظاهرات السريرية عند المريض حيث قسمت الوردية إلى مظاهر تشخيصية ومظاهر كبرى ومظاهر ثانوية.

حيث يتطلب التشخيص وجود مظهر تشخيصي واحد على الأقل أو مظهرين كبيرين.

الجدول(2) معايير تشخيص الوردية

المظاهر التشخيصية	المظاهر الكبرى	المظاهر الثانوية
حمامى مركز الوجه ثابتة تتفاقم بالعوامل المحرضة	التوهج	الإحساس بالحرق
تغيرات الفيمة	الحطاطات والبثرات الالتهابية	الإحساس بالوخز
	توسع الشعريات	الوذمة
	التظاهرات العينية	الإحساس بجفاف الجلد

1-6-تظاهرات سريرية غير نموذجية:

1-6-1-الوردية الحبيبومية Granulomatous Rosacea:

كيان سريري نسيجي غير شائع، يتميز بوجود عقيدات وحطاطات حمراء بنية قاسية وحيدة الشكل ثابتة غير مؤلمة على الجلد السليم سريرياً حول العين، الفم وعلى الخدين.

يحدث هذا التظاهر عند الأطفال والبالغين، وقد يتراجع عفوياً بعد عدة سنوات بدون نكس تاركاً تندب [52].

نسيجياً: حبيبومات ظهرانية غير متجبنة غالباً ضمن الأدمة [54]، لوحظ التجبن في 10% من الحالات [55].

قد يصيب الأعضاء خارج الوجه وهنا يختلط مع الأمراض الحبيبومية الأخرى مثل الساركوئيد، السل الجلدي، الشكل الحبيبومي من الحبيبوم الحلقي [52].

تميل الوردية الحبيبومية للإزمان حيث أنها صعبة العلاج وذات استجابة غير متوقعة لعلاجات الوردية المعيارية، وبالاعتماد على حالات في الأدب الطبي تراوحت مدة السير السريري من 6 أشهر إلى 4 سنوات [56].

شكل (9) يظهر الوردية الحبيبومية [52]

يوجد نمط يعتقد أنه شكل شديد من الوردية الحبيبومية يسمى (الذأب الوجهي الدخني المنتشر) له ميل للحدوث حول العين بالإضافة لمركز الوجه، علامة جمد التفاح تكون إيجابية، كما أن الحبيبومات المشاهدة بالخزعة تحوي غالباً مركز نخري تجبني مما يفسر الاعتقاد سابقاً أنه طفح سلي [57].

1-6-2-الوردية الخاطفة Rosacea fulminans:

بداية مفاجئة لحطاطات وبثرات على أرضية حمامى وجهية.

تظهر عادة عند النساء الصغيرات بالعمر، وأحياناً خلال الحمل [58].

ترافق هذه الحالة مع العوامل الهرمونية والمحرضات الانفعالية يشير إلى أثر كامن لاضطراب التنظيم الوعائي العصبي بآليتها الامراضية بشكل مشابه للنمط الحمامي متوسع الشعريات للوردية [59].

تترك الحالة خطر التندب و التشوه، تعالج بشوط قصير من البريدينزلون الفموي 40–60 ملغ يومياً يتبع بعد أسبوعين بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي.[60]

شكل (10) الوردية الخاطفة: بدء مفاجئ لحطاطات و بثرات عند أنثى بعمر صغير[7]

1–7–العوامل المحرضة للوردية:[61]

التعرض للشمس

الضغط العاطفي

المناخ الحار

استهلاك الكحول

المشروبات الساخنة

التخريش من المنتجات الموضعية

اضطراب حاجز الجلد

بعض الأدوية (حمض النيكوتين، الستيروئيدات الموضعية، الانترفرون، انفليكسيماب، نتروغليسيرين، نيفيديبين، ريفامبيسين) [7]

الكحول: وجدت إحدى الدراسات أن زيادة استهلاك الكحول مرتبط مع زيادة عامة بخطر الوردية [62].

التدخين: يعد التدحين عامل خطر للوردية في الإناث [63].

الكافئين: على الرغم من كون المشروبات الساخنة تحرض الوردية إلا أن استهلاك القهوة لايزيد خطر الوردية حيث يملك الكافئين خواص مقبضة للأوعية وخواص كابتة للمناعة وبالتالي يثبط المرض.

أكدت إحدى الدراسات نظرية أن استهلاك القهوة مع الكافئين لاتزيد خطر وقوع المرض حيث وجدت الدراسة علاقة عكسية بين الاستهلاك المتزايد للكافئين وحدوث المرض. لم تجد الدراسة علاقة هامة بين القهوة منزوعة الكافئين ووقوع المرض مما يدعم دور الكافئين وليس مكونات القهوة، كما لم تجد الدراسة علاقة هامة بين استهلاك الكافئين من مصادر أخرى كالشاي و وقوع المرض قد يكون بسبب الكمية القليلة للكافئين من هذه المصادر [64].

الإصابة بفيروس Covid19:

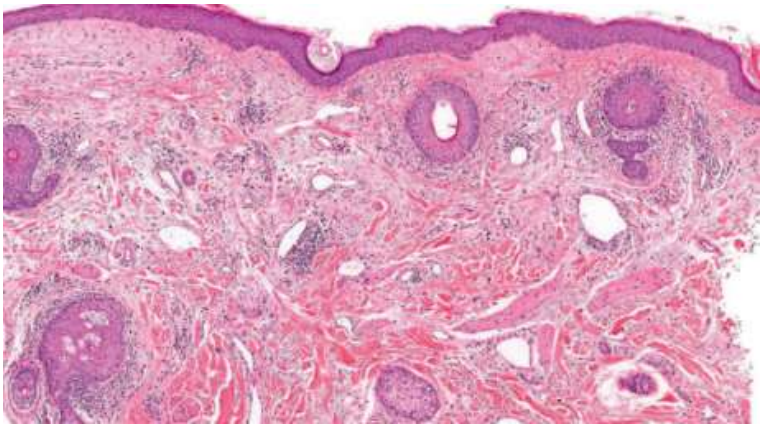
أجريت دراسة عام 2023 على 87 مريض بالوردية أصيبوا بفيروس covid19 [65] وجدت الدراسة التالي:

– تفاقم أعراض الوردية عند 34,25% من المرضى، حيث يسبب الفيروس تفعيل الاستجابة المناعية الجهازية واطلاق السيتوكينات ماقبل الالتهابية واضطراب البطانة وهذا مرتبط بالآلية الامراضية للوردية [66].

-ارتبط تفاقم الأعراض بنوع القناع الذي يرتديه الشخص حيث ارتداء القناع يؤدي لخسارة الماء عبر البشرة وزيادة الزهم مما يحرض تكاثر الدويدية الجريبية بينما لم تجد الدراسة علاقة بين مدة استخدام القناع وتفاقم الوردية [67-68].

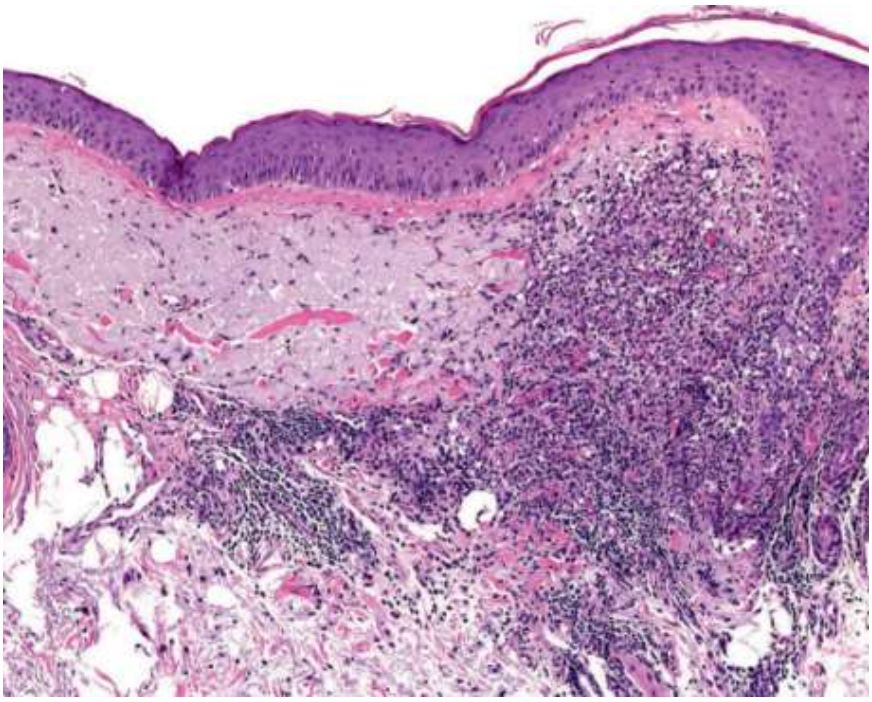
1-7-التشريح المرضي:

تبدي الخزعات الجلدية المأخوذة من جلد المرضى المصابين بالنمط الأول الحمامى مع توسع الشعريات موجودات قليلة تقتصر على توسع الأوعية ووذمة خفيفة.[52]



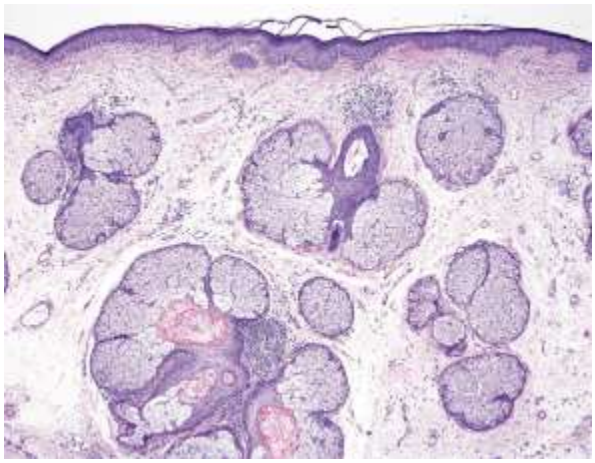
شكل (11) يوضح التشريح المرضي للنمط الأول من الوردية (الأوعية الدموية المتوسعة وارتشاح لمفاوي خفيف حول الأوعية والجريبات الشعرية) [52].

بينما تكون الرشاحة الالتهابية مسيطرة في النمط الالتهابي الحطاطي البثري حيث تتوضع الرشاحة حول الأوعية وتتكون في الغالب من اللمفاويات والناسجات، وقد يكون فرط التصنع النسيجي مسيطراً عند بعض المرضى، كما تفتقر الصورة النسيجية لتواجد الزؤانات [52].



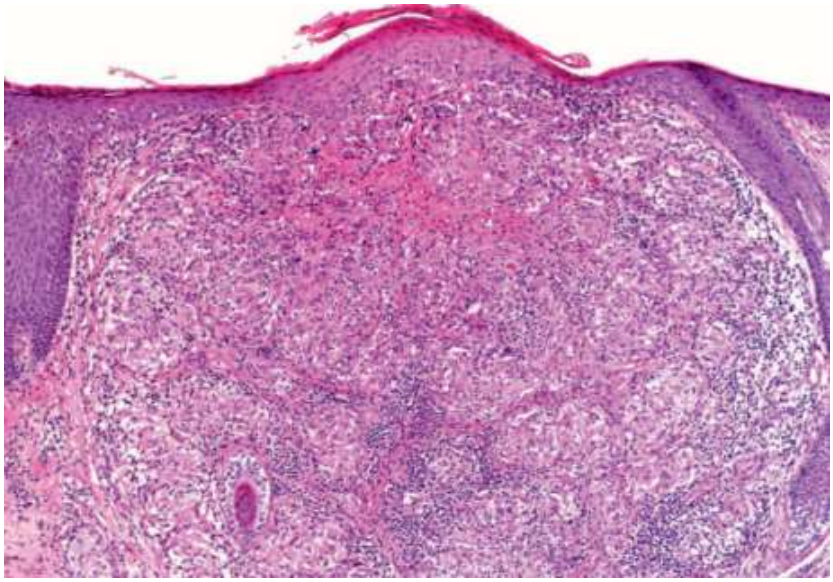
شكل(12) يظهر الارتشاح اللمفاوي الكثيف حول الأوعية في الأدمة (النمط الحطاطي البثري من الوردية) [52].

يظهر النمط الفيمي للوردية أجربة شعرية متوسعة، فرط تصنع ملحوظ للغدد الزهمية، ورشاحة التهابية كثيفة من اللمفاويات والناسجات [52].



شكل (13) يظهر فيمة أنف (كثافة الغدد الزهمية والأوعية الشعرية الضخمة بالإضافة للرشاحة الالتهابية الكثيفة) [7].

بينما تسيطر الحبيبومات البشرانية العارية الأدمية على الصورة النسيجية في النمط الحبيبومي [52].



شكل (14) يظهر الوردية الحبيبومية (الحبيبومات العارية المكونة أساساً من الناسجات والخلايا العرطلة) [52].

1-8-التشخيص التفريقي:

1-8-1-التشخيص التفريقي للنمط الأول (الحمامي مع توسع الشعريات)

جدول(3) التشخيص التفريقي للنمط الأول (الحمامي مع توسع الشعريات)	
الأذية السفعية المزمنة[7]	يؤدي التعرض المزمن لأشعة الشمس لضرر في جلد الوجه عند الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة، يتجلى هذا الضرر بالحمامى وتشكل توسع الشعريات مع الوقت.

	لكن هنا تفضل الإصابة المناطق الوحشية أكثر من مركز الوجه.
التهاب الجلد الزهمي[7]	مايميزها عن الوردية اللون الأحمر البرتقالي ذو الوسوف الصفراء، وتوضعها على جناحي الأنف، الفروة، الحاجبين وغيرها.
التهاب الجلد التماسي الأرجي[7]	تساعد القصة المفصلة و اختبار الرقعة في تمييزها عن الوردية.
الذئبة الحمامية[7]	تتظاهر بطفح حمامي مميز ذات توزع ضيائي، وعند امتداد الطفح باتجاه العنق يوجه لتشخيص الذئبة الحمامية، وعندها لابد من إجراء الاختبارات المصلية.
التوهج[52]	توهج الوردية عادة محدد في الوجه. يجب الأخذ بالاعتبار الأسباب الأخرى للتوهج مثل سن اليأس، أمراض القلق أو التوهج المرافق للأورام (الكارسينوئيد، ورم القواتم) خاصة عند وجود أعراض أخرى متل تسرع القلب، التعرق أو توهج مناطق تشريحية أخرى غير الوجه.

1-8-2-التشخيص التفريقي للنمط الثاني (الوردية الحطاطية البثرية):

جدول (4) التشخيص التفريقي للنمط الثاني الحطاطي البثري[7]	
العد الشائع	ما يميز العد الشائع البشرة شديدة الزهمية، الزؤانات المفتوحة والمغلقة، الآفات الكيسية، التندب يمكن تواجد المرضين معاً
الجلاد الشبيه بالوردية	تسبب بعض الأدوية ولاسيما مثبطات عامل النمو البشروي و مثبطات التيروزيناز كيناز طفح عدي الشكل مع حمامى شبيهة بالوردية كما أن التطبيق المتكرر الكورتيزونات المفلورة على الوجه قد يحرض طفح شبيه بالوردية
التهاب الجلد ماحول الفم	آفات حطاطية حويصلية صغيرة تتوزع حول الفم، وقد تتواجد في منطقة حول الحجاج، تساهم الستيروئيدات سواء الانشاقية أو الموضعية في تطوره. قد يكون صعب التمييز عن الوردية.
الارتشاح اللمفاوي لجسنر	هنا الآفات أكبر حجماً من آفات الوردية، وتعند على العلاجات التقليدية للوردية.
سعفة الوجه	قد تشبه الوردية لاسيما عندما تحتوي على حطاطات وبثرات، لكن التوضع غير المتناظر والوسوف على

	حواف الآفة مميز للسعفة بالإضافة إلى الحكة والتقدم المميز للآفة.
النخالية الجريبية	سبب النخالية الجريبية استعمار الجريبات الشعرية بالدويدية الجريبية.

1-8-3-التشخيص التفريقي للنمط الثالث (الفيمية):

جدول(5) التشخيص التفريقي للنمط الثالث (الفيمية)[7]	
الذأب الشرثي	هنا تكون الآفات مرتشحة وقاسية على عكس آفات الفيمية التي تكون ذات ملمس ناعم.
الحبيبوم الوجهي	لويحة مرتشحة تميل لإصابة الأنف، عادة تكون معندة على العلاج، يتم تأكيد التشخيص بالخزعة النسيجية(حيث تكون الرشاحة الالتهابية مسيطرة نسيجياً)
اللمفوما الجلدية	الخزعة النسيجية هي معيار التشخيص
وذمة الوجه اللمفاوية الصلبة(داء موريبيان)	وذمة مترقية في الجزء العلوي من الوجه مع حمامى ثابتة، قد يكون تفريقها صعب عن فيمة الأنف البعض يعتبر أنها شكل من الوردية

سرطانة الجلد قاعدية الخلايا، سرطانة الجلد شائكة الخلايا	تشبه الفيمية عندما تصيب الأنف، وهنا يجب أخذ خزعة جلدية عند وجود مظهر غير نموذجي، تطور سريع وعدم استجابة على العلاج.

1-9-التدبير:

يختلف تدبير المرض من نمط لآخر لكن إجراءات العناية بالجلد يجب اتباعها عند كل المرضى في كل أنماط المرض.

إجراءات العناية بالجلد:

لأن معظم مرضى الوردية هم ذوو بشرة فاتحة (نمط الجلد 1أو 2) لذلك لا بد من نصحهم بضرورة تجنب أشعة الشمس واتباع إجراءات الوقاية الشمسية (تطبيق كريمات الواقيات الشمسية في جميع فصول السنة، وارتداء القبعات) وذلك لأن الضرر المزمن التي تسببه الأشعة فوق البنفسجية يساهم في حدوث الحمامى الوجهية لاسيما عند مرضى النمط الأول. والأفضل هي الواقيات الشمسية الفيزيائية الحاوية على أوكسيد الزنك أو التيتانيوم.

كما يجب تجنب التعرض للريح والبرد حيث تساهم في ظهور التوسعات الشعرية والاضطراب الوعائي [7].

يكون جلد معظم مرضى الوردية جافاً قابلاً للتهيج بسهولة، لذلك فإن التطبيق اليومي للكريمات المرطبة هام جداً حيث تحافظ على وظيفة الحاجز الجلدي [69].

يمكن استخدام كريمات التجميل ذات الأساس السائل الخفيف الحاوية على صباغ أخضر لإخفاء الحمامى و تحسين مظهرها، للتقليل من الأذى النفسي الاجتماعي [70].

ومن المهم جداً تجنب بعض المهيجات المحتملة (الصوابين الكاشطة، العطور، مستحضرات ما بعد الحلاقة

ومستحضرات تقشير البشرة) وذلك لدورها في مفاقمة الحمامى الوجهية وإحساس الوخز والحرق لاسيما عند مرضى النمط الأول، حيث أن العوامل المستخدمة في تقشير الجلد تساهم في زيادة الجفاف لذلك يجب تجنبها و كذلك يفضل عدم استخدام الستيروئيدات الموضعية بشكل عشوائي باستثناء بعض الحالات المحددة [7].

ولا بد من نصيحة المرضى الذين يعانون من التوهج وخاصة مرضى النمط الأول بتجنب العوامل التي تفاقم التوهج مثل المشروبات الساخنة، الأطعمة المبهرة، الكحول وبعض الأدوية. أثبت بعض الدراسات أن التوهج يسيء للمظاهر الأخرى للوردية من حطاطات، حمامى و حساسية الجلد [71].

أيضاً يفضل غسل الوجه بماء دافئ واستخدام صابون خالي من المنظفات ذو درجة PH معتدلة، الغسل بلطف برؤوس الأصابع، والتأكيد على ضرورة استخدام واقي شمسي يحمي من نوعي الأشعة فوق البنفسجية (B،A) ذو عامل حماية شمسية أكثر أو يساوي 30 [7].

ويفضل اختيار المطريات الحاوية على غليسيرين أو فازلين لتساعد في إصلاح الحاجز البشروي، وتجنب مستحضرات التجميل التي يدخل في تركيبها الكحول، المنتول، العطور، النعناع، وكذلك مستحضرات التجميل المقاومة للماء والمستحضرات السميكة التي يصعب إزالتها بالماء [1].

ولا بد من الاهتمام بالجانب النفسي للمريض، فمن المهم طمأنة المريض أن الوردية هو مرض سليم مع ندرة الفيمة الأنفية خاصةً عند النساء، وتعريفه بأنه عبارة عن مرض مزمن والشرح عن إمكانية تفاقمه، وتقديم النصيحة له لتجنب العوامل المحرضة المعروفة، وكذلك الشرح له حول أهمية الالتزام بتطبيق الأدوية الموضعية، وأهمية الوقاية من الشمس [72–73].

1-9-1-علاج النمط الأول (الحمامى مع توسع الشعريات):

1-9-1-1-الخط الأول في العلاج: الالتزام بتوصيات العناية بالجلد المذكورة سابقاً والابتعاد عن محرضات التوهج قد يكون كافياً للأعراض الخفيفة [74]، وعندما تفشل التداخلات السلوكية في السيطرة على العلاج فإن الخيارات العلاجية عندها تتضمن العوامل الدوائية.

- البريمينودين الموضعي:

مقبض للأوعية، مشابه مستقبلات ألفا 2 الأندرنرجية، يستخدم في علاج الزرق مفتوح الزاوية [75].

حصل هلام البريمينودين 0,33% في عام 2013 على موافقة ال FDA في علاج حمامى الوجه الثابتة عند مرضى الوردية [76].

أظهرت الدراسات عدم فعاليته في علاج الآفات الحطاطية البثرية، لكن لم تظهر الدراسات أنه يفاقم الآفات الحطاطية البثرية [77].

إن أشيع التأثيرات الجانبية هي الحمامى، التوهج، حس الحرق، التهاب الجلد التماسي، هذا وقد تم تسجيل حالات من حدوث حمامى شديدة عابرة بعد عدة ساعات من التطبيق [78]، وكذلك تم تسجيل حدوث حمامى دائمة في الجلد المجاور لتطبيق البريمونيدين عند بعض المرضى في حال الاستخدام المطول[79]، وكذلك فإن معدل تطور الحمامى للأسوء غير معروف تماماً ولكنه يقدر بحوالي20% [80].

- أوكسيميتازولين الموضعي:

مشابه مستقبل ألفا 2 الأدرنرجية، يستخدم في علاج الاحتقان الأنفي، ظهر كعلاج للحمامى الوجهية المرافقة للوردية [81].

حصل كريم الأوكسيميتازولين 1% في عام 2017 على موافقة ال FDA في تخفيف الحمامى الدائمة عند مرضى الوردية [82].

تشمل التأثيرات الجانبية: التهاب الجلد التماسي في مكان التطبيق، الألم، الحكة، والحمامى [83].

أظهرت دراسة لمدة 52 أسبوع فعالية و تحمل و أمان كريم الأكسيمتازولين 1% المطبق مرة يومياً لحمامى الوجه المتوسطة للشديدة [84].

نظراً لأن العلاج بمشابهات ألفا 2 يترافق مع خطر هبوط الضغط أثناء العلاج وتطوير قصور في الأوعية الدموية يجب الحذر باستخدامه عند مرضى الأوعية الدموية مثل ظاهرة رينو، قصور الأوعية الدماغية والقلبية، الداء القلبي الوعائي الحاد، والأمراض المناعية الذاتية مثل صلابة الجلد وداء جوغرن وغيرها.

وكذلك يجب تجنب استخدامه بالتزامن مع العديد من الأدوية مثل خافضات الضغط، الغليكوزيدات القلبية، ومثبطات المونوأمينوأوكسيداز [85].

- العلاجات الأخرى:

لابد من إجراء دراسات أوسع لتحديد فائدة الريتنوئيدات الموضعية[86]، الايزوتريتينوئين الجهازي [87] والابريميلاست الجهازي[88] و حمض الترانسيك أميد الموضعي في علاج الحمامى الوجهية و الحساسية الجلدية عند مرضى الوردية [89].

أما دور مثبطات الكالسينورين الموضعية (التاكروليموس، البميكروليموس) في النمط الحمامي محض جدل على الرغم من أنه تم تسجيل تحسناً عند عدد قليل من المرضى [90].

1-9-1-2-الخط الثاني: العلاج بالليزر

خلال علاج الآفات الوعائية بالليزر فإن حامل الضوء المستهدف الأساسي هو الهيموغلوبين حيث أن ذروة امتصاص الهيموغلوبين تحدث عند طول الموجة 418،542،577 [91]. يمتص الضوء من قبل الهيموغلوبين في الأوعية الجلدية مؤدياً إلى تسخين و تخثير الأوعية [92].

تعالج الآفات الوعائية عادة بالليزرات التي التي تبعث الضوء الأخضر والأصفر بسبب امتصاص الهيموغلوبين العالي للضوء ضمن تلك المجالات [92]. لكن الضوء المنبعث من هذه الليزرات يصل ل عمق محدود وهذا يحدد فعالية علاج الآفات الوعائية المتوضعة تحت الأدمة السطحية [92].

- ✓ الليزرات التي تبعث الضوء ضمن هذا المجال التالي:
- الليزر الصباغي النابض PDL: (585-600nm)

يملك تاريخ طويل وآمن في علاج الآفات الوعائية [92].

عادة يستخدم طول الموجة 577nm مع طول نبضة 0,45ms وهو طول نبضة أقصر من الزمن اللازم للتسخين الحراري للأوعية السطحية الصغيرة (1-10ms). حيث استخدام زمن نبضة قصير يقلل الخطر الجانبي لأذية الجلد لكن يؤدي إلى ظهور فرفرية مؤقتة بعد العلاج قد تكون مزعجة للمريض [92].

ممكن إنقاص الفرفريات باستخدام زمن نبضة أطول (595-600nm مع زمن نبضة<1,5ms) لكن نحتاج جلسات أكثر حيث الفعالية أقل [93-94].

- ND:YAG/KTP lasers

ليزر يتكون من ضوء من ليزر انديا غ يمر عبر بلورة KTP، طول الموجة nm532 قريبة من ذروة امتصاص الهيموغلوبين nm542، زمن النبضة في حدود الميلي ثانية وهذا يسمح بعلاج الآفات الوعائية بدون تشكيل الفرفريات. لكن طول الموجة القصير يحدد عمق اختراق الليزر للجلد مقارنة مع PDLs [92].

فرط التصبغ تأثير جانبي مهم حيث أن الضوء المنبعث يمتص من قبل مساحة واسعة من قبل ميلانين الجلد [92]، يمكن إنقاص خطر امتصاص الميلانين من خلال استخدام تقنيات تبريد الجلد [95].

- الضوء النبضي المكثف IPL:

أجهزة تصدر أشرطة عريضة غير مترابطة من الضوء تتراوح بين 515 ل 1200 nm [92].

هنا تستخدم فلاتر انتقائية تحصر طول الموجة المنبعث ضمن حد معين لتحدث تأثير نوعي على نسيج ما [92].

تستخدم للآفات الوعائية فلاتر قاطعة عند أطوال الموجة 515,550,560,570,690.

لكنها مصدر ضعيف للطاقة، بالتالي تتطلب جلسات أكثر مقارنة مع العلاج بالليزر ليحقق نفس التأثير السريري كما أن الضوء المنبعث يمتص بشكل عال من قبل ميلانين الجلد وبالتالي خطر التصبغ عال [92].

- ✓ ليزرات الأشعة تحت الحمراء:

توجد ذروة امتصاص للضوء من قبل الهيموغلوبين تحصل في مجال الأشعة تحت الحمراء(720 ل 1200) وكما توجد ذروة امتصاص صغيرة لامتصاص الديوكسيهيموغلوبين بين(750 ل 800) [92].

لذلك تستخدم الليزرات Alexandrite(755nm),diode(800–980nm),long–pulsed Nd–YAG(1064) لعلاج الافات الوعائية [96].

تخترق هذه الليزرات الجلد بشكل أعمق من ليزر الPDLs، لذلك تستخدم لعلاج الأوعية العميقة [92]. لكن كون امتصاص الهيموغلوبين ضمن أطوال الموجة تلك ضعيف كان لابد من استخدام طاقة أعلى [97] وهذا يحمل خطر أعلى للتندب مقارنة مع الPDLs [92].

- حاصرات بيتا الجهازية بجرعة منخفضة:

يمكن استخدامها عند الأشخاص الذين يعانون من ميل لتوهج دائم [7].

1-9-1-3-الخط الثالث:

- حقن الذيفان الوشيقي : يمكن اعتباره كخط علاجي عند ممن يعانون من توهج معند [7].

في الآونة الأخيرة، تمت دراسة الفوائد العلاجية المحتملة للذيفان البوتيليني الوشيقي في الوردية، خاصةً الحمامى واحمرار الجلد. ومع ذلك، اعتباراً من عام 2018 كان هناك عدد قليل فقط من الدراسات التي قيمت استخدام الذيفان في هذا السياق [98-99].

تم اقتراح العديد من الآليات لاستخدام الذيفان في علاج الحمامى والاحمرار عند مرضى الوردية فقد تم إثبات أن الذيفان يمكن أن يثبط نشاط عامل نمو بطانة الأوعية الدموية VEGF والذي من المعروف أنه يلعب دوراً في تطور الحمامى غير العابرة وهذا يماثل دور العامل المولد للأوعية [100].

وقد أظهرت دراسات أخرى أن الذيفان يمكن أن يعمل عن طريق تثبيط إطلاق الأسيتيل كولين من الأعصاب المحيطية اللاإرادية، وبالتالي تثبيط توسع الأوعية والنواقل العصبية بشكل مباشر مثل عديد الببتيد المنشط للغدة النخامية والببتيد المعوي الفعال وأكسيد النيتريك [101].

بينما أظهرت دراسة د.رهام شروف التي أجرتها في مشفى الأمراض الجلدية عام 2023 بعنوان تقييم فعالية الحقن ضمن الأدمة للذيفان البوتيليني الوشيقي في علاج الحمامى الوجهية عند مرضى العد الوردي دور الذيفان في تخفيف الحمامى عند مرضى الوردية لكن لم تجد أفضلية للذيفان على السيروم الملحي في تحسين الحمامى [102].

1-9-2-علاج النمط الثاني (النمط الحطاطي البثري):

1-9-2-1-الخط الأول: العناية بالجلد كما ذكر سابقاً

عند وجود آفات التهابية نشطة يجب اختيار عامل موضعي مثل هلام أو رهيم الميترونيدازول 0,75%، هلام الأزيليك أسيد15%، رهيم الإيفرمكتين1% و مستحضرات الكبريت5% [7].

تعتبر مستحضرات الرهيم محتملة بشكل أفضل عندما يكون الجلد ملتهباً بشكل واضح.

بداية يتم تطبيق المستحضر المختار مرتين يومياً قبل استخدام المرطب لمدة 6-8أسابيع، وعند حصول الشفاء يتم تطبيقه مرة يومياً عادة مساءاً كما يفضل أغلب المرضى. وعندما يتم الحفاظ على الشفاء لمدة 3-4 شهور يمكن إيقاف المستحضر ويستبدل بالاستخدام المنتظم للمرطب. يوجه المرضى أن يعيدوا استخدام الدواء مرتين يومياً عند حصول هجمة جديدة [7].

- الميترونيدازول الموضعي:

لا زالت الآلية التي يعمل بها الميترونيدازول غير معروفة، ولكن قد تتضمن خصائص مضادة للجراثيم، مضادة للالتهاب، ومضادة للأكسدة.[103]

يعتبر أكثر فعالية في علاج الحطاطات والبثرات الالتهابية، ولكنه قد يساهم في تحسين الحمامى الوجهية.
يتواجد المترونيدازول الموضعي بالأشكال الصيدلانية التالية: رهيم بتركيز 0.75%، هلام بتركيز 1%، وكذلك دهون (Lotion) بتركيز 0.75%. ومن الجدير بالذكر أن كل من تركيز المادة الدوائية، عدد مرات التطبيق، الشكل الصيدلاني للمادة (رهيم ،هلام) قد لا يؤثر بشكل ملحوظ بفعالية العلاج [104]، فالدراسات العشوائية التي قارنت بين تطبيق رهيم الميترونيدازول 0,75% وتطبيقه بذات التركيز بشكل هلام أو دهون (Lotion) وجدت أنها جميعها تحقق ذات الفعالية.[105]

قد يلاحظ التحسن في الآفات الالتهابية بعد بضعة أسابيع تتراوح من أسبوعين لأربعة أسابيع. لكن النتائج الكاملة تلاحظ بعد 8–9 أسابيع من العلاج [106–107].

العلاج طويل الأمد ضروري إذ أن النكس شائع عند إيقاف العلاج [108].

يعتبر الميترونيدازول الموضعي جيد التحمل ومن أشيع تأثيراته الجانبية التهيج الموضعي، الجفاف وإحساس الوخز [109].

- حمض الأزيليك الموضعي:

يعمل على شكل حمض ثنائي الكربوكسيل مع خصائص مضادة للالتهاب والأكسدة.

يساهم في تحسين الآفات الالتهابية الحطاطية البثرية وكذلك قد يخفف الحمامى.

ولطالما أن المستويات المنخفضة من mRNA الضروري للكاتليسيدين والكاليكيرين 5 قد يساهم في ظهور الوردية، من هنا ظهرت فكرة العلاج بالأزيليك الموضعي [110]. يحرض أيضاً تعديل الاستجابة الالتهابية عن طريق تفعيل peroxisome proliferator–activated receptor–gamma كآلية عمل إضافية أيضاً [111].

ويمكن ملاحظة التحسن المبدئي خلال الأسابيع الأولى، وتلاحظ النتائج الأفضل بشكل نموذجي بعد 12–15 أسبوع من العلاج [112].

توافر على شكل رهيم أو لوشن بتركيز 20% أو على شكل رغوة أو هلام بتركيز 15% [113].

على الرغم من التوصيات باستخدام هلام حمض الأزيليك 15% مرتين يومياً إلا أن إحدى الدراسات لم تجد فرق في الفعالية بين استخدامه مرتين يومياً أو مرة يومياً، كما أن التأثيرات الجانبية وتحمل الهلام كان متشابهاً، وهذا يقترح أن تطبيقه مرة يومياً قد يكون كافياً للتحسن [114].

إن أشيع التأثيرات الجانبية هي الانزعاج الجلدي بعد التطبيق [113-115-116].

- رهيم الإيفرمكتين:

يعتبر الإيفرمكتين عاملاً له خصائص مضادة للالتهاب ومضادة للطفيليات، متواجد على شكل هلام بتركيز 1%، يطبق مرة يومياً لعلاج الآفات الالتهابية في سياق الوردية [117].

حيث تستخدم كمية بحجم حبة البازلاء على كل منطقة مصابة من الوجه (كالجبهة، الذقن، الأنف وكل خد) وتوزع كطبقة رقيقة [117].

يعتبر الإيفرمكتين علاجاً محتملاً من قبل المرضى، وبينت الدراسات أنه آمن وفعال، وقد تعود فعاليته لدوره المضاد لعث الدويدية الجريبية وخصائصة المضادة للالتهاب [118].

- عوامل موضعية بديلة:

تستخدم هذه الفئة في المرضى ممن لم يتحملوا الميترونيدازول، الإيفرمكتين أو حمض الأزيليك أو لم يستجيبوا لتلك العلاجات ولا يفضلون استخدام العلاج الفموي.

المينوسكلين الموضعي، سلفاسيتاميد الكبريت، بنزويل بيروكسيد، أريترومايسين، كليندامايسين، الريتينوئيدات الموضعية، الدابسون، البيرميترين [92].

- المينوسكلين الموضعي:

يطبق بشكل رغوة 1,5% مرة يومياً.

محتمل بشكل جيد، لا تأثيرات جانبية خطيرة، لم يشاهد اضطراب تصبغ الجلد المحرض بالمينوسكلين المشاهد عند استخدام المينوسكلين الفموي [119].

- سلفاسيتاميد الكبريت:

يتوفر بعدة أشكال من ضمنها المعلق الموضعي، الغسول، الرهيم، والرغوة، ويعتبر أكثر التراكيز استخداماً هو الذي يحوي سلفاسيتاميد بتركيز 10% و كبريت بتركيز 5% [92].

إن الآلية التي يؤثر فيها بالوردية لا زالت غير معروفة، وبالمقارنة مع الميترونيدازول وحمض الأزيليك فإن البيانات عن فعاليته لا زالت محدودة [92].

بينت العديد من الدراسات فعاليته لعلاج الآفات الالتهابية والحمامى [120].

تتضمن التأثيرات الجانبية التهيج الموضعي، والارتكاسات الأليرجائية.[120] يجب تجنب استخدامه عند الأشخاص الذين يعانون من حساسية تجاه مركبات السلفا، بالإضافة إلى رائحته التي تعتبر غير مرغوبة

من قبل المرضى [87].

- الدابسون: يعتبر الدابسون مضاد للجراثيم من عائلة السلفون، يمتلك آلية التهابية و يلعب دوراً في منع تشكل الأوعية عن طريق تثبيط بعض الآليات الجزيئية مثل عامل النمو المولد للأوعية (VEGF) ومن هنا تم استخدام الدابسون في علاج الوردية مستهدفاً الالتهاب المزمن و تشكيل الأوعية [121].
- الريتينوئيدات الموضعية:

قد درست الريتينوئيدات الموضعية بسبب خصائصها المضادة لالتهاب، ودورها في إصلاح المطرق خارج الخلوي في علاج الوردية الحطاطي البثري وكانت النتائج متغيرة [92].

على عكس الميترونيدازول بينت إحدى الدراسات التي قارنت بين الميترونيدازول و الأدابالين إن الأدابالين ليس له أي تأثير على تحسن الحمامى [122].

أهم التأثيرات الجانبية : تهيج الجلد [92].

- البيرميترين الموضعي:

على الرغم من أن العلاقة بين عث الدويدية الجريبية والوردية لا زالت غير محددة، فإن البيرمترين الموضعي الذي هو أحد العوامل المضادة للطفيليات قد يفيد في علاج الوردية [92].

في دراسة عشوائية شملت 63 مريض يعانون من الوردية الحطاطية البثرية بالمقارنة مع البيرميترين الموضعي5%، الميترونيدازول0,75%، والدواء الغفل فإن التحسن باستخدام البيرمترين كان مماثلاً للميترونيدازول وتفوق على الدواء الغفل [123].

أمان استخدام البيرميترين لفترة طويلة غير معروف جيداً [92].

- بينت الدراسات أن ليس لمثبطات الكالسينورين الموضعية (البيميكروليموس1%، وهلام التاكروليموس0,1%) فعالية على الآفات الحطاطية البثرية في الوردية [124-125].

1-9-2-2-الخط الثاني للنمط الحطاطي البثري:

يستخدم الخط الثاني عند وجود العديد من الحطاطات والبثرات أو عندما تفشل العلاجات الموضعية في تحقيق الاستجابة المطلوبة [7].

- التتراسكلينات الجهازية:

استخدمت التتراسكلينات لعدة سنوات في تدبير الوردية.

لها دور في تحسين الحطاطات و البثرات الالتهابية وقد تخفف الحمامى [125-127].

وباعتبار عدم وجود عامل ممرض محدد في إمراضية الوردية فإن استخدام فعالية المضادات الجرثومية الفموية كان بسبب خواصها المضادة للالتهاب [128].

تخفف التتراسكلينات الكاثيليسيدين ماقبل الالتهابية عبر تحريض serine protease، تنقص السيتوكينات ماقبل الالتهابية و قد تمتلك خواص حامية للمطرق [128–129].

نموذجياً نبدأ دوكسيسيكلين بجرعة 100مغ مرتين يومياً، مينوسيكلين 100مغ مرتين يومياً، تتراسكلين 500مغ مرتين يومياً نكمل العلاج لمدة 4–12 أسبوع لمحاولة إنقاص سريع للالتهاب [92].

بعد تحقيق التحسن المرضي ننتقل لعلاج موضعي غالباً الميترونيدازول أو حمص الأزيليك، أو نضع المريض على علاج فموي بأقل جرعة فعالة [92].

إن الأشخاص الذين يستيجيبون بشكل جيد على علاج الصيانة الموضعي قد يحدث عندهم نكس للآفات الحطاطية البثرية بعد عدة أشهر، يفضل معالجة هؤلاء المرضى بالصادات الفموية لفترة قصيرة (مثل التتراسيكلين 500مغ مرتين يومياً لمدة 10أيام) للسيطرة على الهجمة الحادة، ويتم الاستمرار بالعلاج الموضعي أثناء وبعد العلاج الفموي.

أشيع التأثيرات الجانبية: الانزعاج الهضمي، الحساسية الضيائية.

يعتبر المينوسكيلين الأقل تسبباً في الحساسية الضيائية ولكنه قد يسبب الغثيان، المتلازمة الشبيهة بالذأب، وتغير لون الجلد.

لا يعطى التتراسكلين للأطفال تحت عمر 9 سنين بسبب خطورة تبدل لون الأسنان الدائم وتراجع النمو العظمي [92]

- العلاجات الفموية البديلة:

تستخدم بشكل أقل لكن قد تكون فعالة.

تتضمن الماكروليدات (الكلاريترومايسين، الأزيترومايسين، الإريترومايسين) و الميترونيدازول الجهازي [121-130-131-132].

-المترونيدازول الجهازي: يعد فعال في معالجة مرضى الوردية خاصة في إنقاص الآفات الالتهابية في الوردية الحطاطية البثرية، حيث أدى إعطاؤه بجرعة 200mg باليوم لمدة ستة أسابيع إلى إنقاص البثرات والحطاطات بشكل واضح عند 29 مريض [133].

1-9-2-3-الخط الثالث للنمط الحطاطي البثري:

- الإيزوتريتينون الفموي: قد يتحسن المرضى الذين لا يستيجيبون على العلاجات الموضعية والصادات الفموية باستخدام الإيزوتريتينون الفموي. [134-135-136]

لا يستخدم الإيزوتريتينون الفموي كخط علاجي أول وذلك بسبب تأثيراته الجانبية الكثيرة، بما فيها تشوه الأجنة. على الرغم من التحسن الملحوظ في الآفات الالتهابية والحمامى الوجهية الذي يحققه الإيزوتريتينون بالاعتماد على بعض الدراسات العشوائية ودراسات الملاحظة[134-135-136] فإن المعطيات ذات الأهمية الأكبر في تحديد فعاليته لا زالت قليلة، والجرعة النموذجية للعلاج لم يتم تحديدها أيضاً.

قد استخدم بجرعة 0.5لـ 1مغ/كغ عند بعض المرضى، ولكن جرعات أخفض قد تكون فعالة وذات تحمل أفضل، ففي تجربة بعض المؤلفين التي امتدت لمدة 12أسبوع لمقارنة الجرعة، فقد لوحظ تراجع الآفات الالتهابية بنسبة 90%عند المرضى الذين عولجوا بجرعة 0.3مغ/كغ يومياً.[136]

عادة ما تكون الجرعة 0.2مغ/كغ يومياً (عادة جرعة يومية كلية 10لـ 20مغ) كافية لتحقيق السيطرة الجيدة على المركب الالتهابي لمدة شهر لشهرين.

أما عن استمرار فعالية العلاج فإنها تختلف، وحسب نتائج سلسلة حالات على 20مريض يعانون من الوردية الشديدة عولجوا بالإيزوتريتينون بجرعات تتراوح من 0.5 الـ 1مغ/كغ يومياً لمدة ثلاثة لستة أشهر، فإن الفترة الخالية من المرض استمرت لمدة سنة تقريباً عند 17مريض، وبالملاحظة فإن خمسة مرضى من أصل ستة تم البدء عندهم بجرعة 1مغ/كغ يومياً كان لا بد من تخفيف الجرعة للتقليل من الآثار الجانبية. هذا وإن فترة الشفاء قد تكون أقصر مع جرعات علاجية أقل.[137]

عد انتهاء الشوط العلاجي بالإيزوتريتينون نبدأ بعلاج الصيانة باستخدام الميترونيدازول الموضعي أو حمض الأزيليك الموضعي أو غيرها من العلاجات المعيارية للوردية الحطاطية البثرية وذلك كمحاولة لزيادة مرحلة الشفاء والاستقرار، على الرغم من أن فعالية هذا التقييم لم تدرس بعد.[92]

1-9-3-النمط الثالث الفيمية:

1-9-3-1-الخط الأول:

معالجة الآفات الالتهابية المرافقة، تطبيق المقشرات الموضعية عند وجود جريبات مغلقة [139]، علاج التوسعات الشعرية حول الأنف باستخدام الليزر أو التخثير الكهربائي [7].

1-9-3-2-الخط الثاني:

ينقص الإيزوتريتينون الالتهاب، يخفف حجم الغدد الزهمية، ينقص إنتاج الزهم والوذمة، حيث يمكن استخدامه بجرعة 10-20 مع على فترة 2-6 شهور لكن قد يعود الأنف للتضخم عند إيقاف الدواء. مراقبة المريض مطلوبة [138]

شكل (15) فيمة أنف قبل وبعد العلاج بالإيزوتريتينون[7]

1-9-3-3-الخط الثالث:

كشط نسيج الفيمة بوساطة ليزر ثنائي أكسيد الكربون أو الاستئصال الكهربائي الجراحي، تعطي نتائج طويلة الأمد ممتازة [139].

كما يمكن تصحيح الفيمة عن طريق المعالجة القرية [140].

شكل(16) فيمة أنف قبل و بعد 4 أشهر من الاستئصال بالمشرط.[7]

1-10-الأمراض المرافقة:[7]

يترافق مرض الوردية في بعض الأحيان مع التهاب الجلد المثي وهذا يساهم بحدوث الحمامى الوجهية وحساسية الجلد وهنا لابد من علاج المرضين للحصول على نتائج جيدة.

قد تترافق الوردية مع الشقيقة والاكتئاب ومتلازمة الكارسينوئيد ولكن ينقص الدليل على الرابط بينهما.

ذُكر وجود رابط بين الوردية والاضطرابات الهضمية منذ زمن طويل، أظهرت إحدى الدراسات الحديثة أن 50% من مرضى الوردية الذين أجري لديهم اختبار النفس للاكتالوز أظهرو انتاناً بالأمعاء الدقيقة والعلاج بالريفاكسين (صاد يعمل موضعياً عبر الأمعاء) أدى إلى تحسن هام بالوردية لدى معظم هؤلاء المرضى [7].

1-11-الإنذار:[7]

الوردية مرض مزمن مع هجمات متكررة.

قد يطور مرضى الوردية النمط الحمامي مع توسع الشعريات في حال عدم العلاج احمرار بالوجه ثابت مع توسع شعريات واضح على الوجنتين وزيادة حساسية الجلد وعدم تحمل الحرارة أو تغيرات المناخ كما يصبح توهج الوجه أكثر إشكالية.

قد تترك الآفات الحطاطية البثرية بعد شفائها احمرار بالجلد.

تميل فيمة الأنف إلى الترقي مما قد يؤدي إلى تشوه شكل الأنف.

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

2-اضطرابات ذات علاقة بالوردية:

2-1-التهاب الجلد حول الفوهات Periorificial dermatitis :

وصف هذا الطفح أول مرة أواخر عام 1950 وبداية عام 1960، ثم أصبح تشخيص شائع عام 1970 [141].

شهد العقد الأخير انخفاض في معدل التشخيص نتيجة تجنب استخدام الستيروئيدات القوية على الوجه [52].

يصيب النساء الشابات بعمر أصغر عادة من الوردية، كما أنه شائع عند الأطفال [52].

سريرياً: حطاطات زهرية وبثرات سطحية مع وسوف ناعمة تتوزع حول الفم، العين والأنف أكثر من توزعها بمركز الوجه، يعاني المرضى من عدم تحمل الشمس والماء الحار، غالباً هناك قصة استخدام كورتيزون موضعي أو انشاقي كما أن فرط استخدام المرطبات و منتجات التجميل قد يحرض المرض.[52] كما ترتفع نسبة المرض عند مرضى التهاب الجلد التأتبي حيث اعتبر سوء وظيفة الحاجز الجلدي عاملاً مؤهباً [142].

لا تشاهد الحبيبومات والدويدية الجريبية في هذا النمط [52].

النكس غير شائع إلا في حال التعرض للعامل المسبب [143].

العلاج: تخفيف الكورتيزون بشكل تدريجي لمنع حدوث هجمة، العلاج الجهازي بالدوكسيسكلين، الأزيترومايسين، المينوسكلين أو الأريترومايسين لمدة 4 أسابيع غالباً كافي لتحقيق الشفاء [52].

شكل (16) التهاب الجلد حول الفوهات[52]

2-2-التهاب الجلد حول الفم الحبيبومي الطفلي **Idiopathic facial aseptic granuloma** :[52]

جلاد نادر يشاهد عند الأطفال قبل البلوغ، يعتبر شائع نسبياً عند الأطفال من أصول إفريقية كاريبية، بتظاهر بشكل طفح حطاطي مفاجئ حول الفم وحول العين ولكن قد يصيب مناطق أخرى من الرأس والرقبة. يتراجع عفوياً خلال أسابيع أو أشهر، قد يترك خلفه دخنيات أو ندبات نقطية صغيرة.

تشاهد نسيجياً الحبيبومات الظهرانية غير المتجبنة والارتشاح الالتهابي حول الأوعية.

شكل (17) التهاب جلد حول حبيبومي طفلي[7]

2-3-داء موريبيون (وذمة الوجه اللمفاوية الصلبة) Morbihan syndrome:

اضطراب بالوجه نادر، يتظاهر بوذمة دائمة ومترقية غير انطباعية في الجزء العلوي المركزي من الوجه مع حمامى ثابتة [52].

يحرض الوذمة العديد من المؤهبات منها الرضوض، التهاب الجلد التماسي والعد الشائع [144].

يقترح بعض المؤلفين أن الوردية عامل مؤهب بينما يرى مؤلفين آخرين أن العلاقة بين المرض والوردية مشكوك بها [145].

السبب غير معروف حيث اتهمت عدة عوامل مثل اضطراب التنظيم الموضعي للأوعية اللمفية والانسداد اللمفي بالحبيبومات والناسجات والالتهاب المزمن الناتج عن الوردية الذي يدمر النسيج الضام حول الأوعية اللمفية [146].

نسيجياً: وذمة بالأدمة، تليف حول جريبي، وارتشاح الخلايا اللمفاوية والبدينة حول الأوعية وحول الجريبات بالإضافة إلى المظهر الحبيبومي [147].

العلاج صعب، ذكرت تقارير عن فائدة إعطاء مضادات الهستامين لفترة طويلة وجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي [52].

شكل (18) داء موريبيون[52]

2-4-النحالية الجريبية pityriasis folliculorum: [52]

تحدث عند النساء بأعمار بين 20 و40 سنة وخاصة اللواتي يستخدمن مستحضرات التجميل والكريمات والمرطبات لتنظيف الوجه عوضاً عن غسله بالماء.

سريرياً: نجد وسوف بيضاء خشنة على خلفية حمامية بالإضافة إلى بثرات وحطاطات دقيقة مبعثرة.

يعاني المرضى كما مرضى الوردية من حساسية جلد الوجه وإحساس بالوخز والحرق.

فحص الوسوف تحت المجهر يكشف عن سوس الدويدية الجريبية.

علاجه: بيرمترين 5% مساء لمدة 4-6 أسابيع أو كبريت موضعي بالإضافة الى غسيل الوجه.

3-المترونيدازول الموضعي

Topical Metronidazole

3-1-مقدمة:

صاد من زمرة الإيميدازول، يستخدم في معالجة أخماج طفيلية وجرثومية لاهوائية عدة [148].

3-2-آلية التأثير:

عندما يؤخذ بالطريق الجهازي فإنه يثبط اصطناع DNA الجرثومي من ثم يمنع تكاثر الجراثيم، بينما عندما يطبق موضعياً فإنه بنقص الآفات الالتهابية لامتلاكه خصائص مضادة للالتهاب، إذ يقلل من اذية النسج التأكسدية عبر تثبيط الوسائط الالتهابية من العدلات و يثبط أصناف الأوكسجين التفاعلية ROS [148].

الميترونيدازول غير فعال تجاه الدويدية الجريبية وبالتالي فإن دوره عند مرضى الوردية يرتبط بآليته المضادة للالتهاب ولاعلاقة له بتثبيط الجراثيم [149].

3-3-الحرائك الدوائية:

ينتج عن التطبيق الموضعي امتصاص جهازي ضعيف.

استقلابه كبدي و إطراحه كلوي بشكل رئيسي 77% وهضمي بشكل جزئي [150].

3-4-الاستطبابات:

الآفات الالتهابية في الوردية [151-152].

أثبتت فعالية و أمان المترونيدازول الموضعي في علاج الوردية، ويعد الخط الموضعي الأول في المعالجة، رغم أن الآلية غير مفهومة بشكل جيد لكن غالباً ماتعود إلى خصائصه المضادة للالتهاب و المضادة للأكسدة [153] وغير ناتجة عن تأثيره المضاد للجراثيم [154].

3-5-الجرعة:[151]

يتوافر المترونيدازول على شكل هلام بتركيز 1% ورهيم بتركيز 1%أو 0,75% ودهون بتركيز 0,75%.

يطبق التركيز 1% مرة يومياً، و التركيز 0,75% مرتين يومياً على المنطقة المصابة.

يجب تنظيف المنطقة قبل التطبيق وتطبيق طبقة رقيقة من الميترونيدازول، يمكن تطبيق مستحضرات التجميل بعد 5 دقائق من تطبيق المترونيدازول.

الحمل: B بالحمل.

الأطفال: الأمان والفعالية غير مدروسة.

3-6-التأثيرات الجانبية:[152]

نادرة للتطبيق الموضعي وتكون خفيفة عادة، وتتضمن:

- طفح جلدي و/أو تفاقم الوردية.
- الشعور بالتنميل أو الوخز في المنطقة المعالجة.
- الغثيان.
- التخريش الموضعي والاحمرار والشعور بالحرقة.
- جفاف الجلد.

- اضطراب التصبغ عند تطبيقه على جلد الوجه.
- تورم الوجه.
- دماع.

3-7-مضادات الاستخدام:[151]

- الحساسية على المترونيدازول.

3-8-المحاذير:[151]

- يجب الحذر عند وجود دليل على أو سوابق اضطراب دموي.
- يجب الحذر عند مرضى الأمراض العصبية المركزية بسبب خطر تنميل أو مذل الطرف.

4-التيربينافين الموضعي

Topical Terbinafine

4-1-مقدمة:

التيربينافين مضاد فطري واسع الاستخدام كثيراً ينتمي لعائلة Allylamines.

4-2-آلية التأثير:

يثبط التيربينافين تصنيع الإرغسترول من خلال تثبيط أنزيم السكوالين إيبوكسيداز، الأنزيم الذي يحول السكوالين لأوكسيد السكوالين.

نفاذ الإرغسترول ينتج عنه عدم استقرار غشائي و فرط نفوذية لذلك يعتبر التيربينافين قاتل فطري نتيجة تراكم السكوالين داخل الحلية الفطرية الأمر الذي يحرض موت الخلية الفطرية [155-156].

يمتلك التيربينافين فعالية مضادة للالتهاب حيث يثبط التصاق الخلايا عديدة النوى مع البطانة الوعائية، يمنع الجذب الكيماوي، ويثبط سبل 5-lipoxygenase الالتهابي [3].

الدراسات الحديثة أظهرت أن التيربينافين لديه فعالية مضادة للبكتريا خفيفة عند مشاركته مع الbenzoyl peroxide [157].

هناك دلائل على كون التيربينافين لديه خاصية كنس الجذور الحرة [158-159].

وجد أنAllylamines لديه أقوى فعالية مضادة للالتهاب من بين الأدوية المضادة للفطور، و ال Ketoconazole يمتلك فعالية متوسطة مضادة للالتهاب [160].

اعتمدنا في دراستنا على الخصائص المضادة للالتهاب للتيربينافين في معالجة الوردية الحطاطية البثرية.

4-3-الحرائك الدوائية:

يمتلك التيربينافين ألفة عالية للدسم، ويخترق الطبقة المتقرنة بكفاءة ويبقى فيها مدة مطولة بعد التطبيق، حيث يبقى بتركيز فعال منخفض حتى 7 أيام بعد التطبيق.[161]

الامتصاص الجهازي منخفض، إذ يمتص أقل من 5% إلى الدوران الجهازي، لا يتعدى الإطراح الكلوي 3-5%، وهذه الكمية تعتبر مهملة سريرياً وحيوياً.[162]

الاستقلاب كبدي.

4-4-الاستطبابات:[163-164]

الفطور الجلدية

النخالية المبرقشة

المبيضات البيض

4-5-الجرعة:[162]

يتوافر التيربينافين الموضعي على شكل رهيم أو محلول أو بخاخ بتركيز 1%.

4-6-التأثيرات الجانبية:[162]

التيربينافين الموضعي جيد التحمل

حرقة، تخريش، حمامى

التهاب جلد تماس تخريشي.

التهاب جلد تماس أرجي.

ارتكاس شروي.

4-7-مضادات الاستطباب:[162]

الحساسية على التيربينافين

ثانياً: الدراسة العملية

1-طرائق البحث وأدواته

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلدية الزهرية الجامعي بدمشق.

مدة الدراسة:

امتدت الدراسة على مدى عام كامل (2023-2024)

التكلفة:

لايوجد

تصميم الدراسة:

دراسة مقارنة تجريبية مستقبلية عشوائية غير معماة .

معايير الدراسة:

شملت هذه الدراسة التجريبية العشوائية 40 مريض من المرضى المشخص لديهم وردية من مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية-جامعة دمشق، خلال عام كامل وأجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

- معايير الدخول:

1. مرضى الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة للمتوسطة درجة حسب مقياس Rosacea severity rating.
2. العمر أكبر من 18 سنة.

- معايير الاستبعاد:

1. الحساسية الضيائية.
2. الحوامل والمرضعات.
3. تطبيق أدوية موضعية أو جهازية (ستيروئيدات، ريتينوئيدات، صادات) في الشهر السابق للعلاج.
4. التحسس لأي من الدوائين.

- طريقة الدراسة:

من ضمن المرضى المراجعين تم اختيار مرضى الوردية الحطاطية البثرية المشخص سريرياً.

تم اطلاع المرضى على الدراسة والتأكد من توافر شروط الدخول في الدراسة وغياب شروط الاستبعاد من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة وفحص دقيق للآفات.

تم طلب توقيع موافقة مستنيرة من كل مريض على حدى بعد شرح بنودها بشكل واضح.

تم تقييم درجة الوردية لكل مريض وفق التالي:

Table 1.Rosacea severity rating

المشعر السريري	0	1	2	3
الحمامى	لايوجد	خفيف	متوسط	شديد
الحطاطات	0	10-1	20-11	20<
البثرات	0	10-1	20-11	20<
توسع الشعريات	لايوجد	خفيف	متوسط	شديد

Total severity score TSS:

نحصل عليه بجمع معدل الشدة للمتغيرات السريرية الأربعة.

تم تقسيم المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى (المرضى ذو الترتيب الفردي): تم تطبيق هلام الميترونيدازول موضعياً في الصباح والمساء لمدة 8أسابيع.

المجموعة الثانية (المرضى ذو الترتيب الزوجي): تم تطبيق رهيم التيربينافين موضعياً في الصباح والمساء لمدة 8أسابيع.

لم يتم تطبيق أي علاج آخر باستثناء واقي الشمس في كلا المجموعتين.

تم متابعة المرضى كل أسبوعين لحين انتهاء العلاج.

في كل زيارة تم تقييم شدة الوردية وفق مقياس rosacea severity rating من خلال المتغيرات السريرية الأربعة الرئيسية (الحمامى، توسع الشعريات، الحطاطات، البثرات) حيث تم عد عدد الحطاطات والبثرات وتقييم شدة الحمامى وتوسع الشعريات وحساب TSSوتقييم تحمل الأدوية وسؤال المريض عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية الملاحظة أثناء العلاج.

في نهاية فترة العلاج تم تقييم الاستجابة العلاجية من خلال حساب معدل التحسن وفق التالي:

معدل التحسن Improvement Ratio يحسب كالتالي:

(Total scoreقبل العلاج– Total scoreبعد العلاج) ÷ Total scoreقبل العلاج × 100

تم تصنيف الاستجابة للعلاج وفق التالي:

لا استجابة: معدل التحسن<50%

استجابة خفيفة: معدل التحسن 50-75%

استجابة متوسطة: عندما معدل التحسن 75-90%

استجابة كاملة: معدل التحسن >90%

تم تقييم النكس بعد ثلاثة أشهر من العلاج ويعرف النكس بظهور آفات جديدة أو ارتفاع بعدد الآفات الموجودة عند نهاية العلاج.

الاعتبارات الأخلاقية:

تم أخذ موافقة المريض على الدخول بالدراسة بعد اعلامه بكافة المعلومات الضرورية عن مرضه، والعلاج المستخدم، والآثار الجانبية الممكنة، والإجابة على كافة تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء ، وأن معلوماته الشخصية سرية تماماً، و ذلك عبر موافقة مستنيرة موقعة من قبل المريض و الباحث.

تصميم الدراسة(experimental study (prospective :

1 -إحصاء وصفي Description Statistical

متغيرات كمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت.

متغيرات نوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية.

2 -إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء

اختبار Friedman Test للمقارنة بين متوسط عدة مجتمعات مرتبطة.

اختبار chi-square لدراسة العلاقات بين المتغيرات النوعية .

اختبار Independent T student لمقارنة فروقات المتوسطات بين المجموعتين المستقلتين.

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع p-value < 5%

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج

الموافقة المستنيرة:

موافقة للمشاركة في البحث العلميّ

مرضى وردية الوجه.

اسم الباحث: د. مريم محمد عثمان.

المكان: مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: م.د. سوزان قطيني، أخصّائيّ بالأمراض الجلديّة والزّهريّة.

الوردية مرض جلدي التهابي مزمن محدد في الوجه يتميز بمظاهر سريرية متنوعة جلدية وعينية (الحمامى الوجهية الثابتة، الحطاطات والبثرات الالتهابية، توسع الشعريات، توهج الجلد، أعراض عينية متنوعة...)

قد يسبب مشاكل تجميلية ونفسية هامة بسبب طبيعته المزمنة والمتقدمة.

الدراسات مازالت مستمرة لكشف عوامل دوائية جديدة تؤمن تدبير فعال وآمن لكل من الهجمات الحادة وعلاج الصيانة للمرض.

سنقارن في دراستنا بين فعالية الميترونيدازول الموضعي باعتبارهِ علاجاً معياريا للوردية، والعلاج بالتيربينافين الموضعي.

للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا، سوف نجري استجواباً مفصلاً، وفحصاً سريرياً كاملاً، نقوم من خلاله بتحديدِ درجة الحمامى وتوسع الشعريات وعدد الحطاطات والبثرات، كما سنقوم بتوثيق الآثار الجانبيّة التي نلاحظها، أو التي تقوم بتبليغنا عنها.

سيتم أخذ صور للآفات قبل بدء العلاج، وفي الزيارات التي ستتم في الأسابيع الثاني والرابع والسادس والثامن بعد بدء العلاج.

نودّ الحصول على إذن لأخذِ المعلومات المرفقة في الاستبيان، الذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً حيث لن يطلع عليه أحد سواي، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم.

لن يطّلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدّراسة على معلوماتك الشّخصيّة، أو صورك، وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

لديك الحق الكامل بسحبِ موافقتك، أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت، ولأي سبب كان.

لن يترتب على قرارك بالانسحاب أية أعباء، كما لن تخسر من الفوائد المستحقة، ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال.

لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك في البحث، إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على تحديد فعالية العلاج المطبق، وآثاره الجانبية.

يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.

سوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدّراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلوماتٍ خاصة أخرى في تقاريرنا أو منشوراتنا.

هل لديك أية أسئلة؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة؟

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، وأساليبها، ونتائجها السلبية، ولقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:.....

التوقيع:.....

التاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأتُ استمارة القبول هذه، وفهمتُ مضمونها، وحصلت على الإجابات عن أسئلتي.

استناداً إلى ذلك، وبملء إرادتي، أقبل المشاركة في هذه الدّراسة، وأعلم أن الباحثة الدكتورة مريم محمد عثمان جاهزة للإجابة عن أسئلتي، إذْ يمكنني الاتصال بها، وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة عندما أشاء، حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة، ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:.....

التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

استبيان مريض الوردية:

- معلومات المريض:

✓رقم المريض:

✓الاسم:

✓العمر :

✓الجنس:

✓الحالة الاجتماعية:

✓العمل:

✓السكن:

✓رقم الهاتف:

✓السوابق الشخصية:

المرضية: الدوائية: التحسسية:

- الزيارة الأولى: التاريخ:

1.توصيف الآفات والفحص السريري:

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

2.العلاجات السابقة في حال وجودها:

3.تصوير فوتوغرافي للمريض قبل البدء بالعلاج

جدول(6) يوضح مشعرات المراقبة:

الزيارة	عدد الحطاطات	عدد البثرات	الحمامى	توسع الشعريات	TSS
0					
1					
2					
3					
4					

جدول (7) يوضح التأثيرات الجانبية:

الزيارة	التأثيرات الجانبية		
	حكة	احساس حرقة	التهاب جلد تماسي
1			
2			
3			
4			

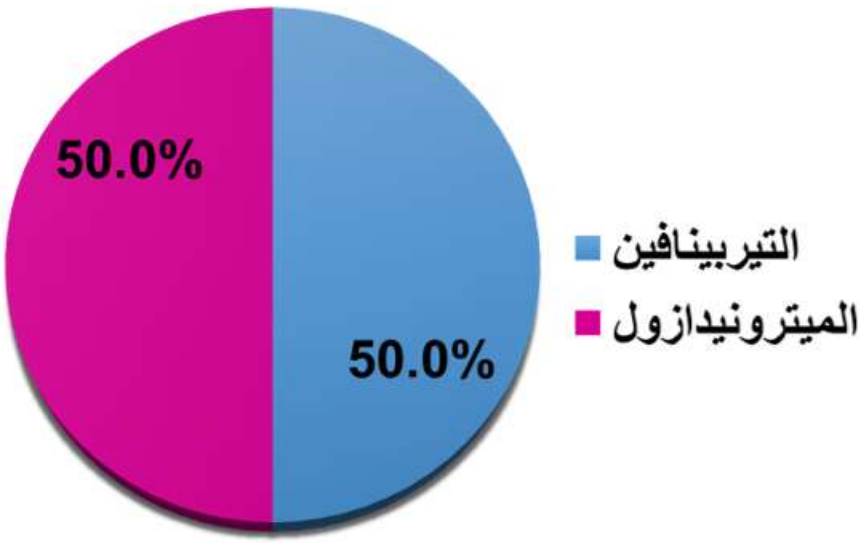
2-النتائج

1-توصيف العينة:

2-1-1-حسب طريقة العلاج

توزع أفراد العينة إلى مجموعتي علاج، شملت المجموعة الأولى 20مريضاً وهي مجموعة المعالَجين بهلام الميترونيدازول بنسبة 50% وشملت المجموعة الثانية 20مريضاً وهي مجموعة المعالَجين برهيم التيربينافين بنسبة 50%.

الرسم البياني(1) يوضح توزع عينة الدراسة وفقاً لنوع العلاج المستخدم



2-1-2.حسب الجنس:

بلغ عدد المرضى الإناث 27 مريضة، وعدد المرضى الذكور 13 مريض.

جدول (8) التوزع التكراري و النسبي للجنس وفقاً لمجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات الجنس وفقاً لنوع العلاج.

الجنس		نوع العلاج		المجموع	P-Value
		ميترونيدازول	تيربينافين		
ذكر	العدد	6	7	13	0,7
	نسبة مئوية	%30	%35	%32,5	
أنثى	العدد	14	13	27	
	النسبة المئوية	%70	%65	%67,5	
المجموع	العدد	20	20	40	
	النسبة المئوية	%100	%100	%100	

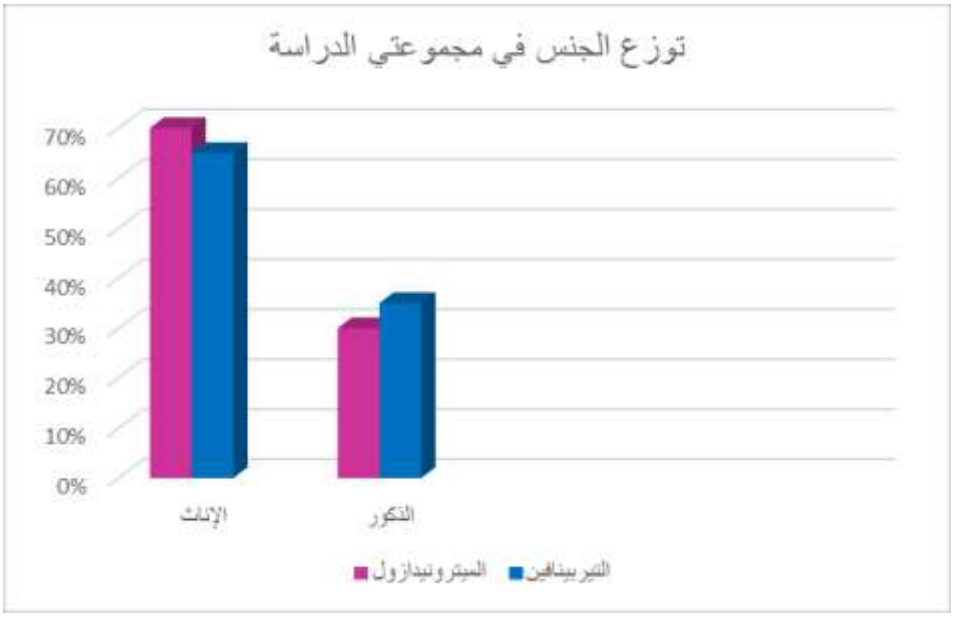
من الجدول السابق نجد:

في المجموعة الأولى (مجموعة الميترونيدازول) نجد أن نسبة الذكور (30%) مقابل (70%) إناث.

في المجموعة الثانية (مجموعة التيربينافين) نجد أن نسبة الذكور (35%)مقابل (65%) إناث.

وبتطبيق كاي مربع (Chi-Square Tests) لمعرفة إذا كان هنالك فرق بين تكرارات الذكور والإناث حسب مجموعتي العلاج نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية (P-Value=0,7) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين تكرارات الذكور والإناث حسب مجموعة العلاج والشكل التالي يبين ذلك:

الرسم البياني (2) يوضح التوزع النسبي لجنس المرضى وفقاً لمجموعتي العلاج



2-1-3. حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين سنة 26-60 سنة بمتوسط 38,6 +8,4 سنة

جدول(9) يوضح توزع أعمار المرضى في مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار independent T-Test لمقارنة متوسط العمر وفقاً لنوع العلاج :

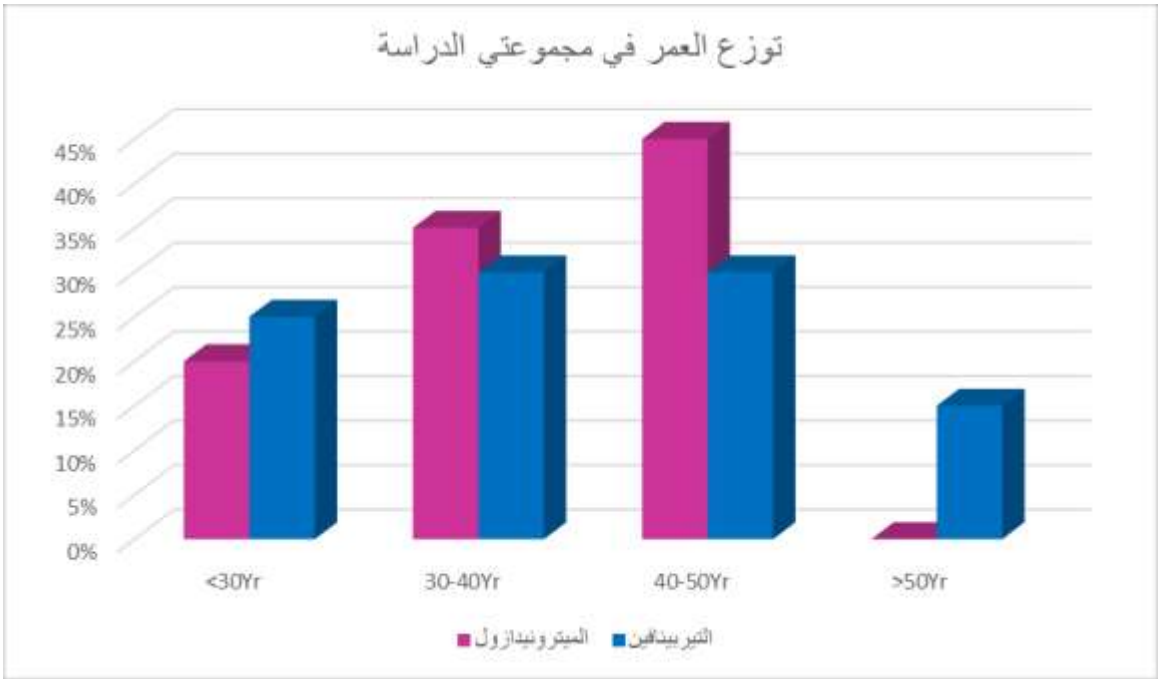
الفئات العمرية	عينة البحث		p-value
	الميترونيدازول	التيربينافين	
30>	(%20)4	(%25)5	0,2
40-30	(%35)9	(%30)6	
50-40	(%45)7	(%30)6	
50<	(%0)0	(%15)3	
المتوسط	38,5	38,7	0,9
الانحراف المعياري	6,2	10,3	

من الجدول السابق:

نجد أن متوسط العمر في مجموعة الميترونيدازول 38,5، ومتوسط العمر في مجموعة التيربينافين 38,7.

و بإجراء المقارنة بين متوسطي أعمار مجموعتي الدراسة باستخدام Independent T-Test نجد أن القيمة الدلالة الإحصائية (0,9) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0,05) وبالتالي لاتوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط أعمار أفراد العينة بالنسبة لمجموعتي العلاج و الشكل التالي يبين ذلك:

الرسم البياني(3) يوضح التوزع النسبي لأعمار المرضى وفقاً لمجموعتي الدراسة



2-1-4. حسب مدة المرض:

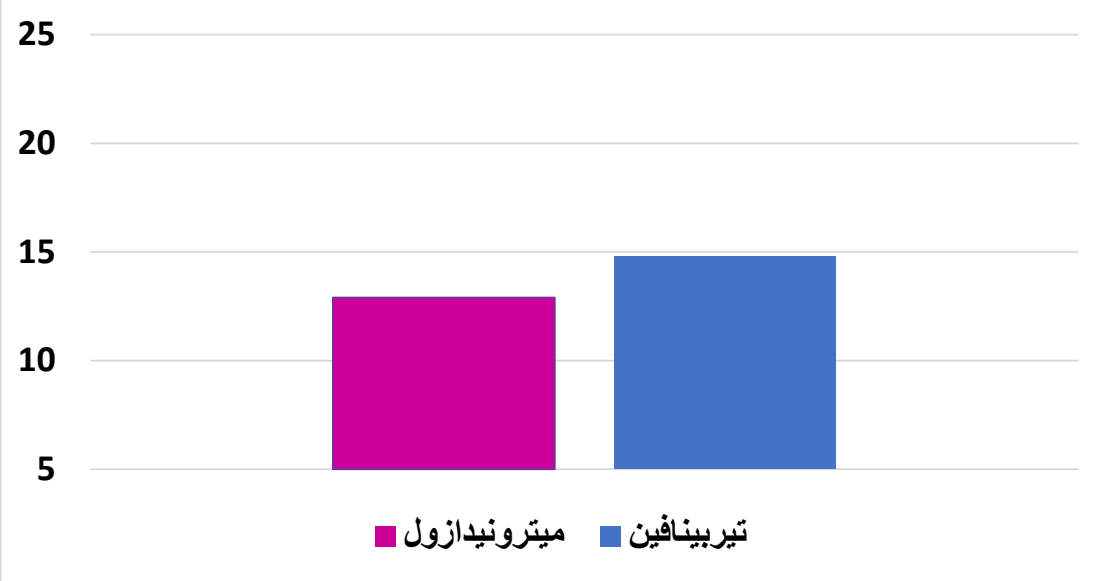
جدول(10) يوضح مدة المرض في مجموعتي الدراسة ونتائج اختبار independent T-Test لمقارنة متوسط مدة المرض وفقاً لنوع العلاج:

	عينة البحث				P-Value
	الميترونيدازول		التيربينافين		
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
مدة المرض(بالأشهر)	12,9	5,11	14,8	5,43	0,53

من الجدول السابق نجد متوسط مدة المرض في مجموعة الميترونيدازول 12,9 شهر بانحراف معياري 5,11 وفي مجموعة التيربينافين متوسط مدة المرض 14,8 شهر بانحراف معياري 5,43.

و بإجراء المقارنة بين متوسطي مدة مرض مجموعتي الدراسة باستخدام Independent T-Test نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية(0,53) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0,05) وبالتالي لاتوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مدة المرض بالنسبة لمجموعتي العلاج و الشكل التالي يبين ذلك:

الرسم البياني(4) يوضح متوسط مدة المرض وفقاً لمجموعتي الدراسة



2-1-5. حسب عدد الحطاطات قبل بدء العلاج:

جدول(11) يوضح متوسط عدد الحطاطات بين مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج ونتائج اختبارindependent t-test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات قبل بدء العلاج :

الفترات الزمنية	عينة البحث				p-value
	الميترونيدازول		التيربينافين		
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
بدء العلاج	10,19	3,9	11,80	5,5	0,08

من الجدول السابق نجد:

عند بدء العلاج كان متوسط عدد الحطاطات في مجموعة الميترونيدازول (10,19) بانحراف معياري(3,9) و في مجموعة التيربينافين المتوسط (11,8) بانحراف معياري (5,5) و عند المقارنة بين متوسطي عدد الحطاطات بالنسبة لمجموعتي العلاج باستخدام اختبار independent t-test نجد أن لا فروقاً هامة احصائياً بين متوسط عدد الحطاطات قبل بدء العلاج بين مجموعتي العلاج (p-value أكبر 0,05).

2-1-6. حسب عدد البثرات قبل بدء العلاج:

جدول(12) يوضح متوسط عدد البثرات بين مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج ونتائج اختبار independent t-test لمقارنة متوسط عدد البثرات قبل بدء العلاج:

الفترات الزمنية	عينة البحث				P-Value
	الميترونيدازول		التيربينافين		
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
بدء العلاج	6,10	3,9	8,50	6,2	0,07

من الجدول السابق نجد:

عند بدء العلاج نجد أن متوسط عدد البثرات في مجموعة الميترونيدازول(6,10) بانحراف معياري(3,9) وأن متوسط عدد البثرات في مجموعة التيربينافين (8,50) بانحراف معياري (6,2) وبالمقارنة بين المجموعتين بإجراء اختبار independent -test لمعرفة إذا كان هناك فرق بين متوسطي عدد البثرات نجد أن قيمة الدلالة المعنوية p-value=0,07 أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0,05) أي لايوجد فروقاً هامة احصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لعدد البثرات عند بدء العلاج.

2-1-7. حسب درجة الحمامى قبل العلاج:

جدول (13) يوضح توزع شدة الحمامى بين مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة شدة الحمامى قبل بدء العلاج:

الفترة الزمنية	درجة الحمامى (الميترونيدازول)				درجة الحمامى (التيربينافين)				P-Value
	غائبة	خفيفة	متوسطة	شديدة	غائبة	خفيفة	متوسطة	شديدة	
قبل العلاج	4 (20%)	8 (40%)	8 (40%)	0 (%0)	2 (10%)	10 (50%)	7 (35%)	1 (5%)	0,1

نجد من الجدول السابق:

قبل بدء العلاج نلاحظ أن درجة الحمامى في مجموعة الميترونيدازول كانت غائبة بنسبة 20% و خفيفة بنسبة 40% و متوسطة 40% ، وفي مجموعة التيربينافين كانت غائبة في 10% من الحالات و خفيفة بنسبة50% و متوسطة بنسبة35% وشديدة بنسبة 5%، بالمقارنة بين مجموعتي الدراسة لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات شدة الحمامى باستخدام اختبار Chi-square نجد أن قيمة المعنوية p-value=0,1 أي أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية 0,05 أي لايوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة ل درجة الحمامى عند بدء العلاج.

2-1-8. حسب شدة توسع الشعريات قبل العلاج:

جدول(14) يوضح درجة توسع الشعريات في مجموعتي الدراسة عند بدء العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة شدة توسع الشعريات قبل بدء العلاج:

الفترة الزمنية	مجموعة الميترونيدازول				مجموعة التيربينافين				P-Value
	غائبة	خفيفة	متوسطة	شديدة	غائبة	خفيفة	متوسطة	شديدة	
قبل العلاج	5 (%25)	7 (%35)	8 (%40)	0 (%0)	4 (%20)	6 (%30)	10 (%50)	0 (%0)	0,5

من الجدول السابق نجد:

قبل بدء العلاج نلاحظ أن درجة توسع الشعريات في مجموعة الميترونيدازول كانت غائبة بنسبة 25% و خفيفة بنسبة 35% و متوسطة 40%، وفي مجموعة التيربينافين كانت غائبة في 20% من الحالات و خفيفة بنسبة 30% و متوسطة بنسبة 50% و شديدة بنسبة 0%من الحالات. وبالمقارنة بين مجموعتي الدراسة لمعرفة إذا كان هناك فرق بين تكرارات شدة توسع الشعريات باستخدام اختبار Chi-square نجد أن قيمة الدلالة المعنوية p-value=0,5 أي أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية 0,05 أي لايوجد فرق هام احصائياً بين المجموعتين بالنسبة ل درجة توسع الشعريات عند بدء العلاج.

2-نتائج الدراسة:

2-2-1. تطور عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة:

جدول(15) يوضح تطور عدد الحطاطات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج ونتائج اختبار independent t-test لمقارنة متوسط عدد الحطاطات خلال فترة العلاج:

الفترات الزمنية	عينة البحث				P-Value
	الميترونيدازول		التيربينافين		
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
بدء العلاج	10,19	3,9	11,80	5,5	0,08
الزيارة الأولى	5,11	3,2	8,25	3,02	0,04
الزيارة الثانية	3،89	3,1	7,60	3,2	0,01
الزيارة الثالثة	2,50	2,2	4,05	2,3	0,06
الزيارة الرابعة	1,25	1,9	1,50	2,8	0,7
P-Value	0,0001		0,0001		

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

-الزيارة الأولى بالمقارنة بين متوسط عدد الحطاطات بين المجموعتين باستخدام اختبار independent t-test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (p-value=0,04) أي أصغر من قيمة الدلالة الإحصائية 0,05 أي يوجد فارق هام إحصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لعدد الحطاطات في الزيارة الأولى.

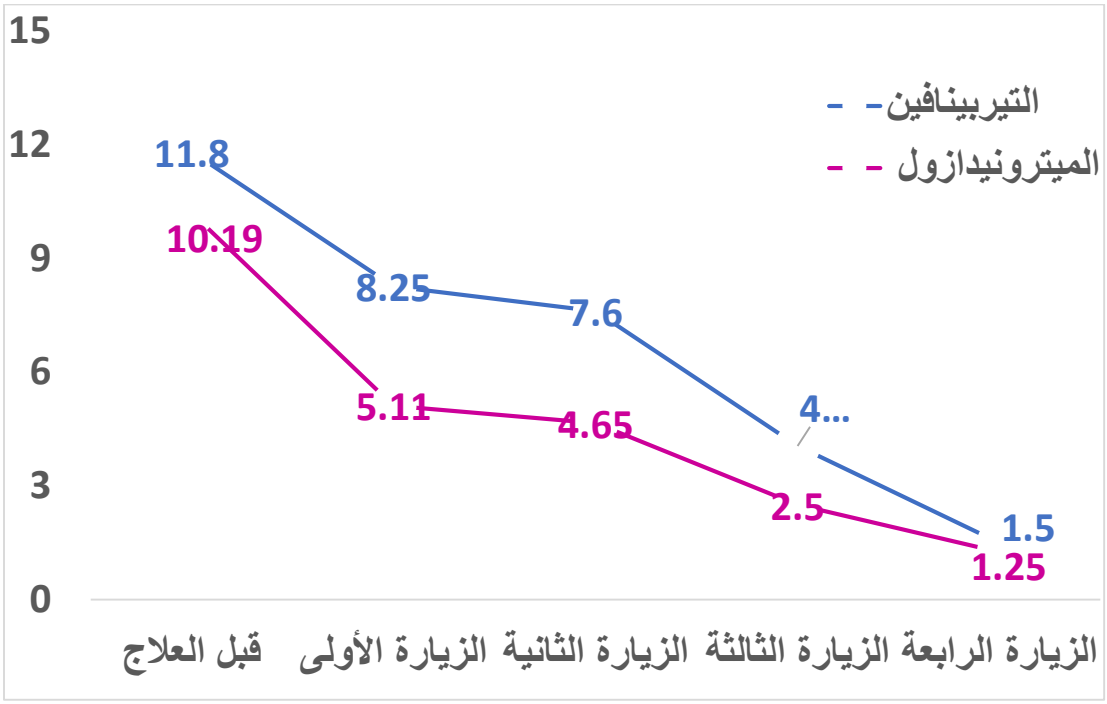
-في الزيارة الثانية كذلك نجد بالمقارنة بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمتوسط عدد الحطاطات أن قيمة الدلالة المعنوية 0,01 أي أصغر من قيمة الدلالة الإحصائية (p-value=0,05) أي يوجد فارق هام احصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لمتوسط عدد الحطاطات في الزيارة الثانية.

-نجد في الزيارة الثالثة أن (p-value =0,06) أي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (p-value=0,05) أي لايوجد فروق ذات دلالة هامة احصائياً بالنسبة لمتوسط عدد الحطاطات بين مجموعتي العلاج .

-في الزيارة الرابعة في نهاية العلاج نجد أن (p-value=0,7) أي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية (0,05) أي لايوجد فروق ذات دلالة هامة احصائياً بالنسبة لمتوسط عدد الحطاطات بين مجموعتي العلاج.

-بمقارنة متوسطات عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية p-value أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية أي يوجد فرق هام احصائياً بالنسبة لعدد الحطاطات قبل وبعد العلاج مما يدل على فعالية العلاجين في إنقاص عدد الحطاطات.

الرسم البياني(5) يوضح متوسط عدد الحطاطات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي الدراسة:



2-2-2. تطور عدد البثرات خلال فترة الدراسة:

جدول (16) يوضح تطور عدد البثرات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج ونتائج اختبار independent t-test لمقارنة متوسط عدد البثرات خلال فترة العلاج:

الفترات الزمنية	عينة البحث				P-Value
	الميترونيدازول		التيربينافين		
	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	
بدء العلاج	6,10	3,9	8,50	6,2	0,07
الزيارة الأولى	4,15	2,7	4,95	4,1	0,4
الزيارة الثانية	2,95	2,4	3,95	3,3	0,2
الزيارة الثالثة	1,75	2,2	3,20	2,8	0,08
الزيارة الرابعة	1,20	2,4	1,60	2,5	0,6
P-Value	0,0001		0,0001		

من الجدول السابق نجد:

عدد البثرات في تناقص في كل من مجموعتي البحث منذ بداية الزيارات.

-في الزيارة الأولى (بعد أسبوعين) نجد أن متوسط عدد البثرات في مجموعة الميترونيدازول (4,15) بانحراف معياري(2,7) وأن متوسط عدد البثرات في مجموعة التيربينافين(4,95) بانحراف معياري(4,1) وقيمة الدلالة المعنوية p-value=0,4 أي أكبر من (0,05) أي لايوجد فرق هام احصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لعدد البثرات.

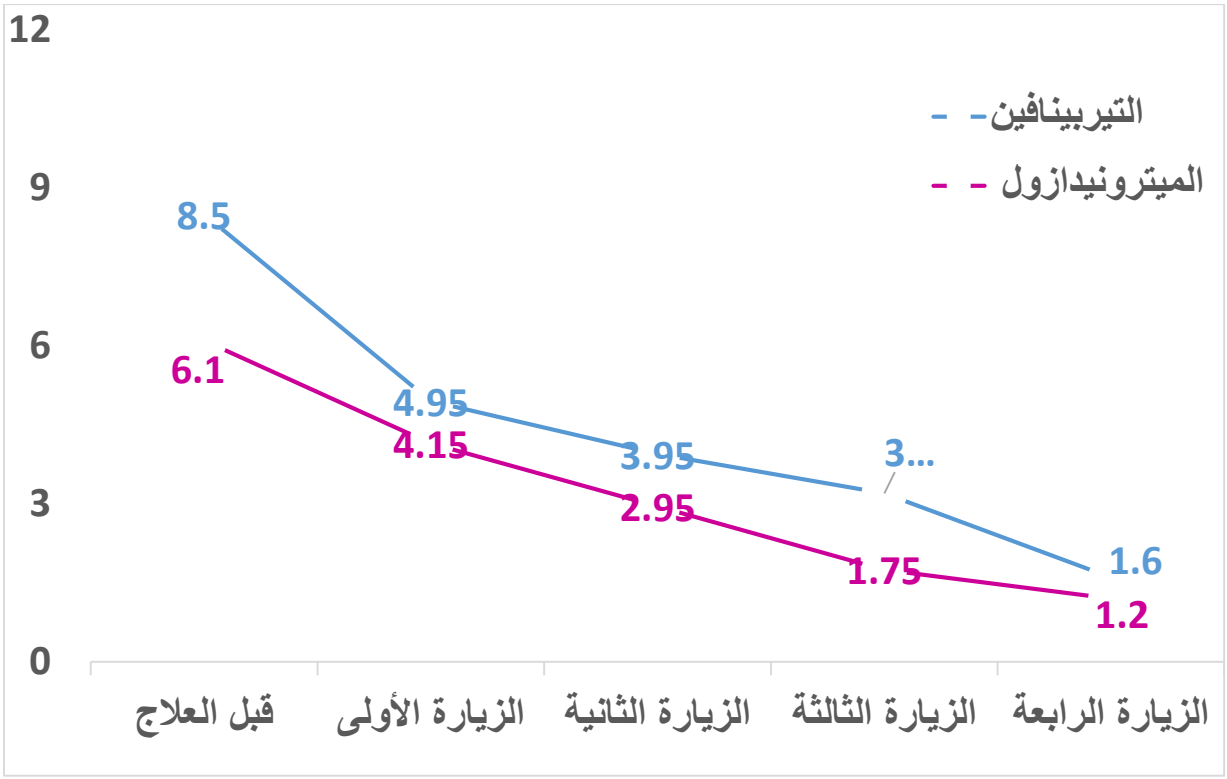
-في الزيارة الثانية(بعد 4 أسابيع) نجد أن متوسط عدد البثرات في مجموعة الميترونيدازول(2,95) بانحراف معياري(2,3) وأن متوسط عدد البثرات في مجموعة التيربينافين(3,95) بانحراف معياري(3,3) وقيمة الدلالة المعنوية p-value=0,2أي أكبر من (0,05) أي لايوجد فرق هام احصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لعدد البثرات.

-في الزيارة الثالثة(بعد 6 أسابيع) نجد أن متوسط عدد البثرات في مجموعة الميترونيدازول(1,75)، بانحراف معياري(2,2) وأن متوسط عدد البثرات في مجموعة التيربينافين(3,2) بانحراف معياري(2,8) وقيمة الدلالة المعنوية p-value=0,08 أي أكبر من (0,05) أي لايوجد فرق هام احصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لعدد البثرات

-في الزيارة الرابعة(عند نهاية العلاج) نجد أن متوسط عدد البثرات في مجموعة الميترونيدازول(1,20)، بانحراف معياري(2,4) وأن متوسط عدد البثرات في مجموعة التيربينافين(1,6) بانحراف معياري(2,5) وقيمة الدلالة المعنوية p-value=0,6 أي أكبر من (0,05) أي لايوجد فرق هام احصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لعدد البثرات - عند نهاية العلاج.

-بمقارنة متوسطات عدد البثرات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار independent T-Test نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية p-value أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية أي يوجد فروق هامة إحصائياً بين متوسطات عدد البثرات قبل وبعد العلاج مما يدل على فعالية العلاجين في إنقاص عدد البثرات.

الرسم البياني(6) يوضح متوسط عدد البثرات خلال فترة الدراسة وفقاً لمجموعتي الدراسة



2-2-3. تطور شدة درجة الحمامى خلال فترة الدراسة

جدول(17) يوضح تطور شدة الحمامى بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات شدة الحمامى وفقاً لنوع العلاج خلال فترة العلاج:

الفترة الزمنية	مجموعة الميترونيدازول				مجموعة التيربينافين				P-Value
	غائبة	خفيفة	متوسطة	شديدة	غائبة	خفيفة	متوسطة	شديدة	
بدء العلاج	4 (%20)	8 (%40)	8 (%40)	0 (%0)	2 (%10)	10 (%50)	7 (%35)	1 (%5)	0,1
الزيارة الأولى	4 (%20)	8 (%40)	8 (%40)	0 (%0)	2 (%10)	10 (%50)	7 (%35)	1 (%5)	0,1
الزيارة الثانية	4 (%20)	8 (%40)	8 (%40)	0 (%0)	2 (10%)	11 (%55)	7 (%35)	0 (%0)	0,2
الزيارة الثالثة	4 (%20)	11 (%55)	5 (%25)	0 (%0)	3 (15%)	10 (%50)	7 (%35)	0 (%0)	0,4
الزيارة الرابعة	5 (%25)	10 (%50)	5 (%25)	0 (%0)	3 (15%)	11 (%55)	6 (%30)	0 (%0)	0,3
p-value	0.3				0.2				

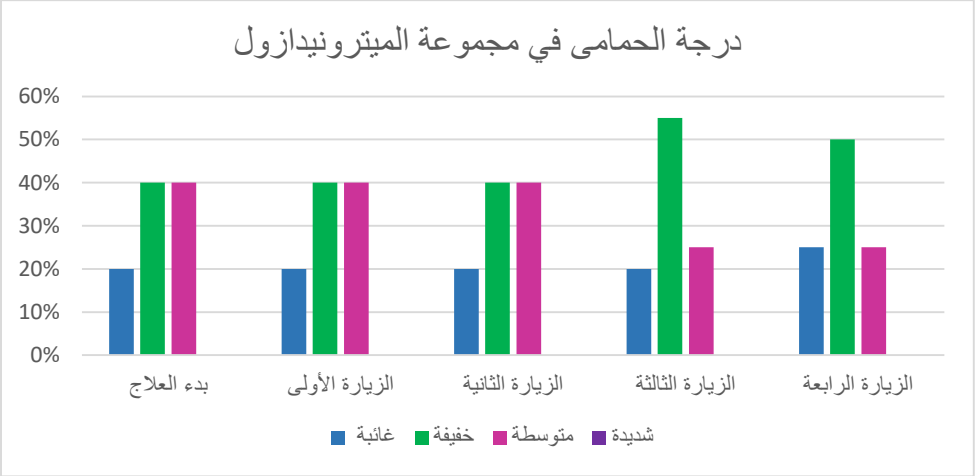
من الجدول السابق نجد أن:

– بالمقارنة بين مجموعتي العلاج لمقارنة شدة الحمامى باستخدام Chi–square في الزيارات الأولى والثانية والثالثة نجد أن قيمة الدلالة المعنوية p–value أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية أي لايوجد فروق هامة احصائياً بين مجموعتي العلاج بالنسبة لتكرارات شدة الحمامى.

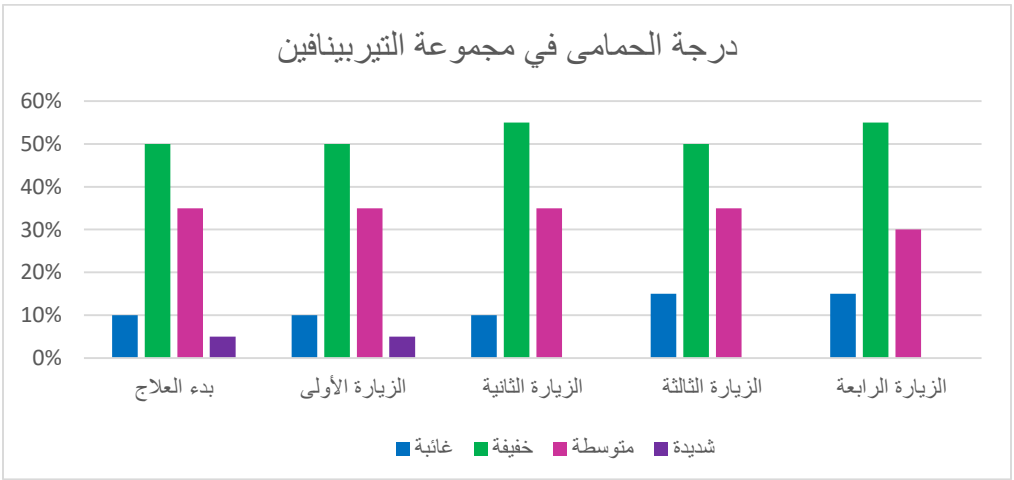
–في الزيارة الرابعة عند نهاية العلاج نلاحظ أن درجة الحمامى في مجموعة الميترونيدازول كانت غائبة بنسبة 25% و خفيفة بنسبة 50% و متوسطة 25%، وفي مجموعة التيربينافين كانت غائبة في 15% من الحالات و خفيفة بنسبة55% و متوسطة بنسبة 30% من الحالات. بالمقارنة بين مجموعتي الدراسة لمقارنة شدة الحمامى باستخدام Chi–square نجد أن قيمة المعنوية الإحصائية (p–value=0.3) أي أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية 0,05 أي لا يوجد فرق هام احصائياً بين المجموعتين بالنسبة ل درجة الحمامى عند انتهاء العلاج.

– عند مقارنة شدة الحمامى خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi–square وجدنا أن قيمة p–value أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية في المجموعتين أي لافرق هام إحصائياً في شدة الحمامى قبل وبعد العلاج في المجموعتين ما يدل على عدم فعالية العلاجين بعلاج الحمامى.

الرسم البياني (7) يوضح التوزع النسبي لشدة الحمامى خلال فترة الدراسة في مجموعة الميترونيدازول



الرسم البياني(8) يوضح التوزع النسبي لشدة الحمامى خلال فترة الدراسة في مجموعة التيربينافين



2-2-4. تطور شدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة:

جدول(18) يوضح تطور شدة توسع الشعريات بين مجموعتي الدراسة خلال فترة العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات شدة توسع الشعريات وفقاً لنوع العلاج خلال فترة العلاج

الفترة الزمنية	درجة توسع الشعريات (الميترونيدازول)				درجة توسع الشعريات (التيربينافين)				P-Value
	غائبة	خفيفة	متوسطة	شديدة	غائبة	خفيفة	متوسطة	شديدة	
بدء العلاج	5 (25%)	7 (35%)	8 (40%)	0 (0%)	4 (20%)	6 (30%)	10 (50%)	0 (0%)	0.5
الزيارة الأولى	5 (25%)	7 (35%)	8 (40%)	0 (0%)	4 (20%)	6 (30%)	10 (50%)	0 (0%)	0.5
الزيارة الثانية	5 (25%)	8 (40%)	7 (35%)	0 (0%)	4 (20%)	6 (30%)	10 (50%)	0 (0%)	0.3
الزيارة الثالثة	5 (25%)	8 (40%)	7 (35%)	0 (0%)	4 (20%)	7 (35%)	9 (45%)	0 (0%)	0.5
الزيارة الرابعة	5 (25%)	9 (45%)	6 (30%)	0 (0%)	4 (20%)	7 (35%)	9 (45%)	0 (0%)	0.3
p-value	0.4				0.7				

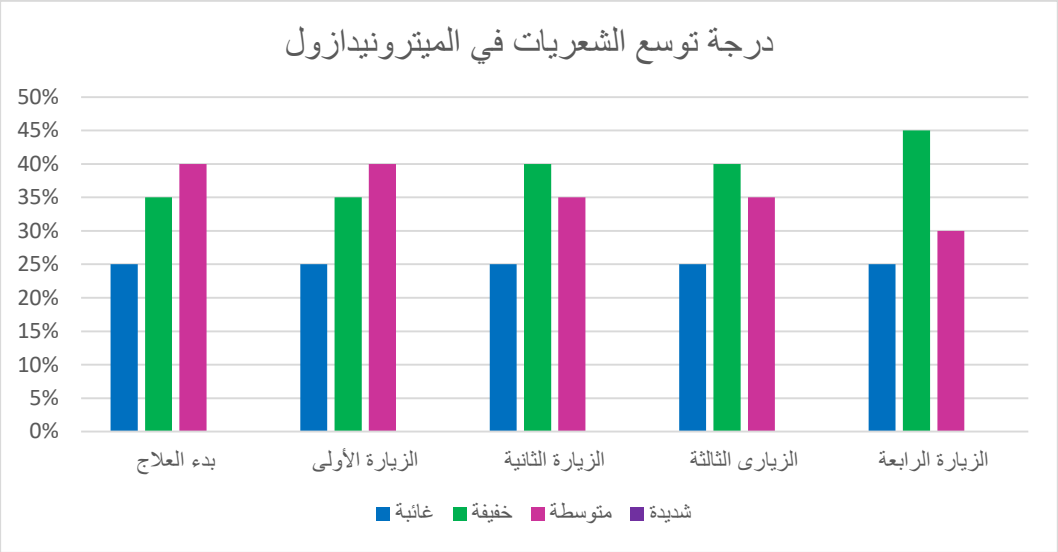
من الجدول السابق نجد:

-- بالمقارنة بين مجموعتي العلاج لمقارنة شدة الحمامى باستخدام Chi-square في الزيارات الأولى والثانية والثالثة نجد أن قيمة الدلالة المعنوية p-value (0,3،0,5،0,5) أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية أي لايوجد فرق هام إحصائياً بين مجموعتي العلاج.

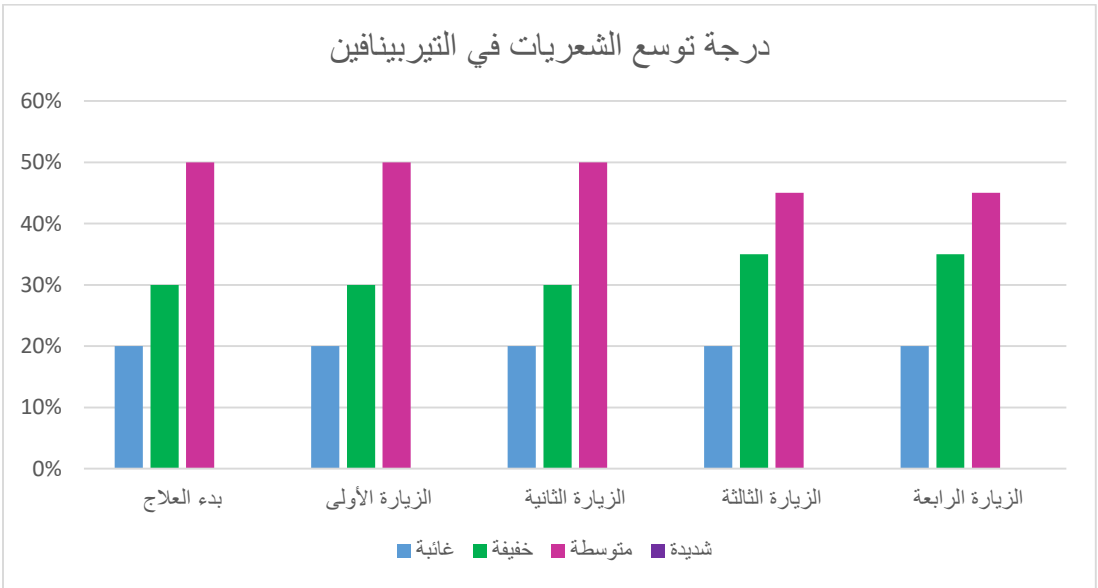
-في الزيارة الرابعة (نهاية العلاج) نلاحظ أن درجة الحمامى في مجموعة الميترونيدازول كانت غائبة بنسبة 25% و خفيفة بنسبة 45% و متوسطة 30% و شديدة بنسبة 0%، وفي مجموعة التيربينافين كانت غائبة في 20% من الحالات و خفيفة بنسبة 35% و متوسطة بنسبة 45% و شديدة بنسبة 0%من الحالات. بالمقارنة بين مجموعتي الدراسة باستخدام Chi-square نجد أن قيمة المعنوية (p-value=0,3)أي أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية 0,05 أي لايوجد فرق هام احصائياً بين المجموعتين بالنسبة ل درجة توسع الشعريات عند انتهاء العلاج.

-عند مقارنة شدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة باستخدام اختبار Chi-square وجدنا أن قيمة p-value أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية في المجموعتين أي لافرق هام إحصائياً في شدة توسع الشعريات قبل وبعد العلاج في المجموعتين ما يدل على عدم فعالية العلاجين بعلاج توسع الشعريات.

الرسم البياني (9) يوضح التوزع النسبي لشدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة في مجموعة الميترونيدازول:



الرسم البياني(10) يوضح التوزع النسبي لشدة توسع الشعريات خلال فترة الدراسة في مجموعة التيربينافين



2-2-5. الاستجابة العلاجية:

جدول(19) يوضح توزع الاستجابة العلاجية ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات تقييم الاستجابة وفقاً لنوع العلاج

الاستجابة العلاجية	عينة البحث		P-Value
	الميترونيدازول	التيربينافين	
لا استجابة	4(20%)	4(20%)	0.1
خفيفة	8(40%)	9(45%)	
متوسطة	6(30%)	7(35%)	
كاملة	2(10%)	0(0%)	

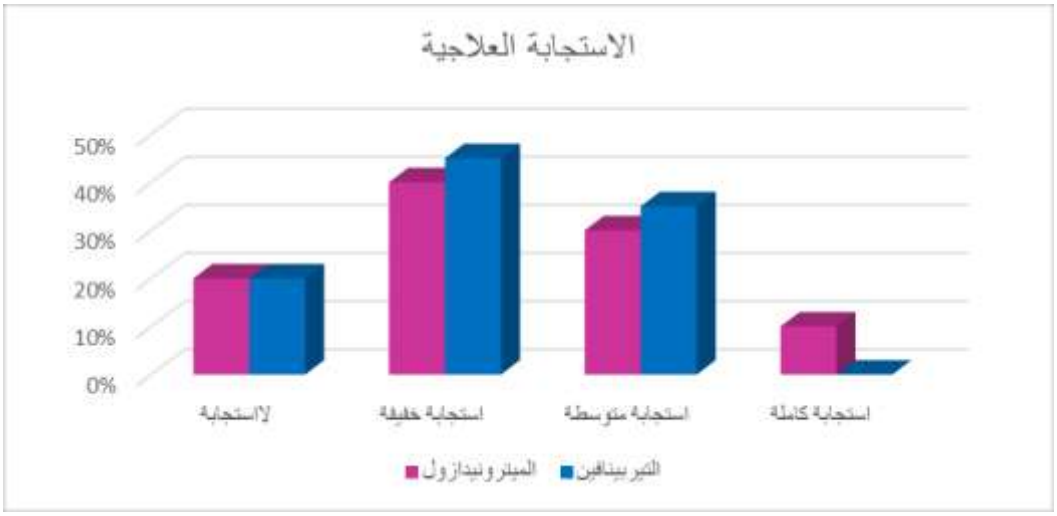
من الجدول السابق نجد:

في مجموعة العلاج بالميترونيدازول: نجد أن 10% تقيم استجابتهم كاملة، و30% متوسطة، و40% خفيفة و20% لا استجابة.

في مجموعة العلاج بالتيربينافين: نجد أن 0% تقيم استجابتهم كاملة، و35% متوسطة، و45% خفيفة، و20% لااستجابة.

بتطبيق Chi-Square لمعرفة إذا كان هناك فرق بين مجموعتي العلاج بالنسبة للاستجابة العلاجية نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية أي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي العلاج بالنسبة للاستجابة العلاجية بين المجموعتين.

الرسم البياني(11) يوضح التوزع النسبي للاستجابة العلاجية وفقاً لمجموعتي العلاج:



2-2-6. التأثيرات الجانبية:

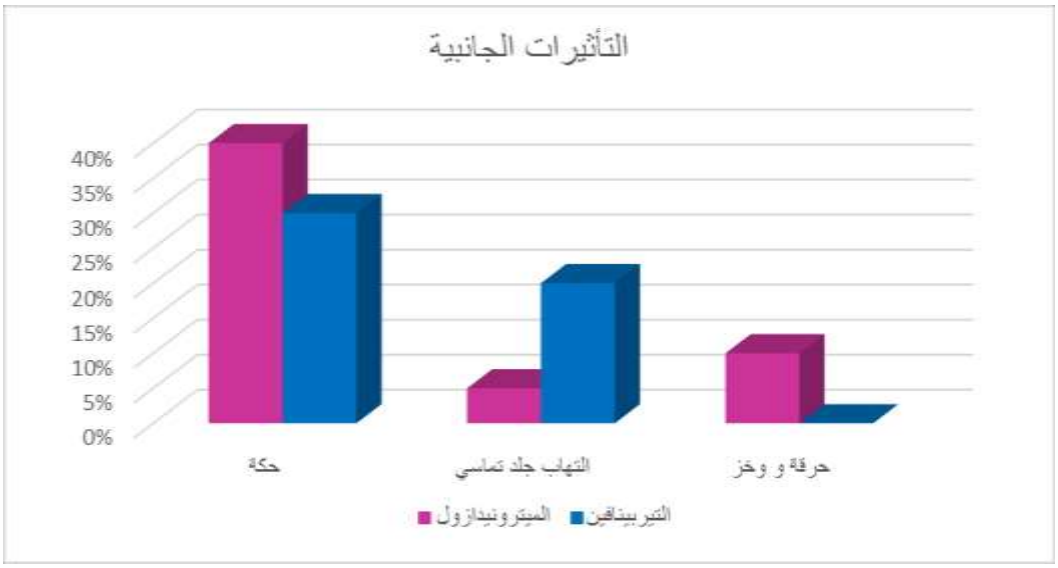
تضمنت التأثيرات الجانبية في المجموعتين الحكة بشكل أساسي، التهاب الجلد التماسي وإحساس الحرقة والوخز.

جدول (20) يوضح توزع التأثيرات الجانبية بين مجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات التأثيرات الجانبية وفقاً لنوع العلاج

التأثيرات الجانبية	عينة البحث				P-Value
	الميترونيدازول		التيربينافين		
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
الحكة	8	%40	6	%30	0,2
التهاب جلد تماسي	1	%5	4	%20	0,1
الحرقة والوخز	2	%10	0	%0	0,1

بإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة للآثار الجانبية باستخدام اختبار Chi–square نجد من الجدول السابق أن p–Value أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية أي لا يوجد فارق ذات دلالة إحصائية بالنسبة للتأثيرات الجانبية بين المجموعتين.

الرسم البياني(12) يوضح التوزع النسبي للتأثيرات الجانبية وفقاً لمجموعتي الدراسة:



2-2-7. النكس:

حدث النكس عند أربعة مرضى (20%) من مجموعة الميترونيدازول وستة مرضى (30%) من مجموعة التيربينافين بعد ثلاثة أشهر من العلاج.

جدول(21)يوضح توزع النكس بين مجموعتي العلاج ونتائج اختبار Chi-square لمقارنة تكرارات النكس وفقاً لنوع العلاج

النكس	عينة البحث				p-value
	الميترونيدازول		التيربينافين		
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	
يوجد نكس	4	%20	6	%30	0.4
لا يوجد نكس	16	%80	14	%70	

بإجراء مقارنة بين مجموعتي الدراسة بالنسبة للنكس باستخدام اختبار Chi-square نجد من الجدول السابق أن p-Value أكبر من قيمة الدلالة الإحصائية أي لا يوجد فارق ذات دلالة إحصائية بالنسبة للنكس بين المجموعتين.

رسم بياني(13) يوضح التوزع النسبي للنكس وفقاً لمجموعتي العلاج

3-المناقشة:

نظراً لأن الآلية الالتهابية تلعب دوراً هاماً في امراضية الوردية تم استخدام العديد من العلاجات التي تمتلك دور مضاد للالتهاب في تدبير الوردية.

العديد من الدراسات اقترحت كون التيربينافين يمتلك خاصية مضادة للالتهاب بالإضافة لكونه مضاد فطري[3]، لذلك اقترحنا استخدامه في تدبير الوردية اعتماداً على خصائصه المضادة للالتهاب و مقارنته مع علاج معروف في تدبير الوردية ويمتلك خاصية مضادة للالتهاب أيضاً وهو هلام الميترونيدازول.

شملت دراستنا 40 مريض توزعوا عشوائياً إلى مجموعتين، تضمنت المجموعة الأولى 20 مريض (تم علاجهم بهلام الميترونيدازول 0,8%) مرتين يومياً لمدة 8أسابيع وتضمنت المجموعة الثانية 20 مريض أيضاً (تم علاجهم برهيم التيربينافين 1%) مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع.

تفوقت نسبة الإناث على الذكور في المجموعتين حيث بلغت نسبة الإناث 67,5%والذكور 32,5% ، توافق ذلك مع دراسة serdar وزملائه في تركيا بين عامي 2006-2007 [4] التي أجريت على 32 مريضاً بالوردية الخفيفة والمتوسطة وقارنت بين رهيم التيربينافين1% وهلام الميترونيدازول 0,75%حيث بلغت نسبة الإناث 78.2% ونسبة الذكور 21.8%.

كان متوسط عمر المرضى 38,50 سنة في مجموعة الميترونيدازول بينما كان متوسط عمر المرضى في مجموعة التيربينافين 38,70 سنة أما في الدراسة التركية فكان متوسط العمر 50.50 سنة في مجموعة الميترونيدازول و 50.12 في مجموعة التيربينافين، تتوافق هذه النتائج مع ماوجد في الأدب الطبي حيث يتراوح عمر مرضى الوردية بين الثلاثينات والخمسينات من العمر [5].

بينما وجدنا أن متوسط مدة المرض 12,9 شهر في مجموعة الميترونيدازول ومتوسط مدة المرض في مجموعة التيربينافين 14,8 شهر وهذا يتوافق مع كون المرض مرض مزمن [1].

لم نجد فارق إحصائي هام بين المجموعتين بالنسبة لعدد المرضى، العمر، الجنس ومدة المرض بالإضافة إلى عدم وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين بالنسبة لشدة الوردية من حيث عدد الحطاطات، عدد البثرات، شدة الحمامى، وشدة توسع الشعريات عند بدء العلاج مما جعل المجموعتين قابلتين للمقارنة والدراسة.

وجدت دراستنا فعالية كل من العلاجين في إنقاص عدد الحطاطات في مجموعة الميترونيدازول، وفي مجموعة التيربينافين دون وجود فارق إحصائي بين المجموعتين، وتوافق ذلك مع دراسة Serdar وزملائه حيث أظهرت الدراسة فعالية كل من العلاجين في إنقاص عدد الحطاطات دون فارق إحصائي بين المجموعتين [4].

كما وجدت دراستنا فعالية كلاً من الميترونيدازول و التيربينافين في إنقاص عدد البثرات دون وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين وهذا ماوجده serdar وزملاؤه[4] في الدراسة التركية حيث تناقصت عدد البثرات خلال فترة الدراسة في المجموعتين دون وجود أفضلية لإحدى العلاجين على الآخر [4].

أما بالنسبة لشدة الحمامى لم يكن العلاجان فعالين في إنقاص شدة الحمامى حيث لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة لشدة الحمامى خلال فترة الدراسة في المجموعتين، دون فروق هامة إحصائياً بين المجموعتين عند نهاية العلاج. قد يكون السبب كون الحمامى ناتجة عن عدة آليات أهمها اضطراب التنظيم الوعائي، التوسع الوعائي و وليس فقط عن الآلية الالتهابية التي يعمل مضاداً لها العلاجان في دراستنا[165]. وهذا يتفق مع بعض الدراسات الأخرى التي لم تجد دور لهلام الميترونيدازول في إنقاص شدة الحمامى عند مرضى الوردية كما في دراسة Oştürkcan S وزملائه في تركيا التي أجريت بين عامي 2000–2002[166] حيث قارنت الدراسة بين فعالية هلام الميترونيدازول و البنزويل بيروكسيد و الإريترومايسين في علاج الوردية حيث لم يجد Oştürkcan S وزملاؤه دور لهلام الميترونيدازول في تخفيف شدة الحمامى حيث انخفضت شدة الحمامى بنسبة 10% في مجموعة

الميترونيدازول دون وجود أهمية إحصائية قبل وبعد العلاج بالنسبة لشدة الحمامى. كما لم يجد Lisa E Mair وزملاؤه في تجربتهم تحسن مرضي للأدوية التي تستخدم في علاج الوردية الحاطاية البثرية ومنها هلام الميترونيدازول في علاج الحمامى المرافقة للوردية[92]. أما في دراسة Serdar و زملائه فقد وجد أن لهلام المتيرونيدازول و رهيم التيربينافين دور في تخفيف حمامى الوردية وهذا يختلف مع نتائجنا.[4]

أما بالنسبة لتوسع الشعريات لم نجد فروق ذات دلالة إحصائية بالنسبة لتوسع الشعريات قبل وبعد العلاج وكذلك بين مجموعتي العلاج مما يدل على عدم فعالية العلاجين في توسع الشعريات. وهذا يتفق مع الدراسة التركية التي أجراها Serdar و زملاؤه[4] وهذا يتوافق مع كون توسع الشعريات ناتج عن آلية تشكيل الأوعية وليس عن الآلية الالتهابية التي يعمل مضادة لها كلاً من العلاجين [19-21].

بالنسبة للاستجابة العلاجية: حدثت الاستجابة الكاملة في 10% في مجموعة الميترونيدازول أما في مجموعة التيربينافين ف لم تتحقق الاستجابة الكاملة في أي مريض بينما حدثت الاستجابة الكاملة في 18.8 % من المرضى في مجموعة التيربينافين في الدراسة التركية[4] قد يكون بسبب فعالية التيربينافين في الدراسة التركية في تخفيف شدة الحمامى بينما لم نجد ذلك في دراستنا وهذا أدى إلى حدوث الاستجابة الكاملة عند بعض المرضى في الدراسة التركية. أما الاستجابة الخفيفة وجدت في 45% من المرضى و المتوسطة في 35% من المرضى في مجموعة التيربينافين في دراستنا و أما في دراسة serdar وزملائه بلغت الاستجابة الخفيفة 12.5% من المرضى والمتوسطة 43.8% من المرضى.

لم نجد فارق احصائي هام بين المجموعتين بالنسبة للاستجابة العلاجية في دراستنا وهذا يماثل الدراسة التركية حيث لم يجد أفضلية للاستجابة العلاجية بالميترونيدازول على العلاج بالتيربينافين.

أما بالنسبة للنكس فحدث النكس عند 20% من مجموعة الميترونيدازول و30% من مجموعة التيربينافين دون فارق احصائي بين المجموعتين.

أما فيما يخص التأثيرات الجانبية:

حدثت الحكة في 30% في مجموعة التيربينافين و40% في مجموعة الميترونيدازول وهذا يماثل الدراسة Serdar .,وزملاؤه حيث حدثت الحكة في 25% في مجموعة الميترونيدازول و 37,5% في مجموعة التيربينافين.

كما حدث التهاب جلد تماسي في 20 % من المرضى في مجموعة التيربينافين في دراستنا و5% في مجموعة الميترونيدازول بينما لم نجد هذا التأثير في دراسة Serdar و زملاؤه قد يكون ذلك بسبب السواغ المستخدم لدينا.

4-المقارنة مع الدراسات العالمية:

- جدول(22) مقارنة مع الدراسة الشبيهة بدراستنا التي أجريت في تركيا بين عامي 2006-2007:[4]

Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0.75% metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea.

Zehra Aşiran Serdar and Şirin Yaşar

Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Dermatology, Istanbul, Turkey

المتغير	دراستنا	الدراسة التركية
مكان وتاريخ الدراسة	مشفى الأمراض الجلدية دمشق سوريا، بين عامي 2023-2024	تركيا، إسطنبول، بين عامي 2006-2007
تطبيق العلاج ومدة العلاج	مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع	مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع
عدد المرضى	20 مريض في مجموعة الميترونيدازول/20 مريض في مجموعة التيربينافين	16 مريض في مجموعة الميترونيدازول/16 مريض في مجموعة التيربينافين
الجنس	6(30%) ذكور، 14(70%) إناث في مجموعة الميترونيدازول 7(35%) ذكور، 13(65%) إناث في مجموعة التيربينافين	4(25%) ذكور، 12(75%) إناث في مجموعة الميترونيدازول 3(18,2%)ذكور، 13(81,3%)إناث في مجموعة التيربينافين

العمر	38,50 في مجموعة الميترونيدازول/38,70 في مجموعة التيربينافين	50,50 في مجموعة الميترونيدازول/50,12 في مجموعة التيربينافين
التأثير على عدد الحاطاطات	كان العلاجان فعالين في تقليل عدد الحطاطات في المجموعتين دون وجود فارق هام احصائياً بين المجموعتين	كان العلاجان فعالين في تقليل عدد الحطاطات في المجموعتين دون وجود فارق هام احصائياً بين المجموعتين
التأثير على عدد البثرات	كان العلاجان فعالين في إنقاص عدد البثرات في المجموعتين لافارق احصائي بين المجموعتين	كان العلاجان فعالين في إنقاص عدد البثرات في المجموعتين لا فارق احصائي بين المجموعتين
التأثير على شدة الحمامى	لم يكن العلاجان فعالين في تخفيف شدة الحمامى لا فارق هام إحصائي بين المجموعتين.	أدى العلاجان إلى انخفاض بشدة الحمامى ولم يكن هنالك فارق إحصائي هام بين المجموعتين.
التأثير على شدة توسع الشعريات	لم يكن العلاجان فعالين في إنقاص شدة توسع الشعريات. ولم يكن هنالك فارق احصائي بين المجموعتين.	لم يكن العلاجان فعالين في إنقاص شدة توسع الشعريات. ولم يكن هنالك فارق احصائي بين المجموعتين.

الاستجابة العلاجية في مجموعة الميترونيدازول	لااستجابة 20% استجابة خفيفة 40% استجابة متوسطة 30% استجابة كاملة 10%	لااستجابة 20% استجابة خفيفة 25% استجابة متوسطة 37.5% استجابة كاملة 12.5%
الاستجابة العلاجية في مجموعة التيربينافين	لا استجابة 20% استجابة خفيفة 45% استجابة متوسطة 35% استجابة كاملة 0%	لا استجابة 25% استجابة خفيفة 12.5% استجابة متوسطة 43.8% استجابة كاملة 18.8%
التأثيرات الجانبية	الحكة العرض الأشيع بنسبة 40% في مجموعة الميترونيدازول و 30% في مجموعة التيربينافين الحرقة والوخز بنسبة 10% في مجموعة الميترونيدازول و 0% في مجموعة التيربينافين التهاب جلد تماسي بنسبة 5% في مجموعة الميترونيدازول و20% في مجموعة التيربينافين	كذلك الحكة العرض الأشيع بنسبة 25% في مجموعة الميترونيدازول و37,5% في مجموعة التيربينافين الآثار الجانبية لأخرى الحمامى و الحرقة لم تذكر نسبة حدوثهما في الدراسة التركية

5-الخلاصة:

لم يكن هنالك فارق احصائي هام بين مجموعتي الميترونيدازول والتيربينافين في علاج الوردية الحطاطية البثرية بالنسبة لعدد الحطاطات، عدد البثرات، شدة الحمامى، شدة توسع الشعريات قبل وبعد العلاج، الاستجابة العلاجية والتأثيرات الجانبية.

كانت التأثيرات الجانبية خفيفة وجيدة التحمل وتراوحت بين الحكة والإحساس بالحرقة والوخز والتهاب الجلد التماسي والجفاف.

إذاً رهيم التيربينافين بديل فعال وآمن وغير مكلف لمعالجة الوردية الحطاطية البثرية مع تأثيرات جانبية محتملة تتمثل بالحكة بشكل أساسي.

6-التوصيات:

يوصى باستخدام رهيم التيربينافين كخط علاج أول في الوردية الحطاطية البثرية.

يعتبر رهيم التيربينافين علاجاً فعالاً وآمناً في الوردية الحطاطية البثرية.

لايوصى باستخدام رهيم التيربينافين كخط علاج في النمط الأول من الوردية (حمامى وتوسع الشعريات).

نظراً لإجراء هذه الدراسة على عدد قليل من المرضى وضمن مركز واحد، فنحن بحاجة إلى دراسات متعددة المراكز بأعداد أكبر من المرضى من أجل تعميم النتائج.

صور بعض المرضى:

شكل(20) يوضح صورة مريض رقم (1) قبل وبعد العلاج برهيم التيربينافين

شكل(21) يوضح صورة مريض رقم (2) قبل وبعد العلاج برهيم التيربينافين

شكل(22) يوضح صورة مريض رقم (3) قبل وبعد العلاج بهلام الميترونيدازول

المراجع:

1. Powell FC. Clinical practice: rosacea. N Engl J Med 2005; 352:793–803.
2. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584–7.
3. Choczaj-Kukula A, Kwasniewska J. [Current possibilities of using antimycotic drugs in the treatment of various skin disorders]. Wiad Parazytol 2004, 50, 125–133.
4. Serar Z.A., Yasar S. Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0,75% metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2010; 30(2), 124-128.
5. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013; 69(6 Suppl 1): S27-35.
6. Abram K, Slim H, Oona M. Prevalence of rosacea in an Estonian working population using a standard classification. Acta Derm Venereol 2010; 90:269–73.
7. Ether J, Van Zuuren, Jerry Tan et al. Rosacea. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, et al. Rook's textbook of dermatology 10th edition. UK: WILEY Blackwell:2024. p.91.1-91.19
8. 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
9. Lacz NL, Schwartz RA. Rosacea in the pediatric population. Cutis 2004; 74:99.
10. Woo Y, Kim H. Deciphering Childhood Rosacea: A Comrehensive Review. 2024 Feb 16:13(4):1126.
11. Doe PT, Asiedu A, Acheampong JW, et al. Skin diseases in Ghana and the UK. Int J Dermatol 2001; 40:323–6.
12. Mc Aleer MA, Lacey N, Powell FC. The pathophysiology of rosacea. G Ital Dermatol Venereol 2009; 144:663.
13. Guzman-Sanchez DA, Ishiuji Y, Patel T, et al. Enhanced blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol 2007;57:800-5.
14. . Gomaa AH, Yaar M, Eyada MM, et al. Lymphangiogenesis and angiogenesis in nonphymatous rosacea. J Cutan Pathol 2007;34:748–53.
15. Lonne-Rahm SB, Fischer T, Berg M. Stinging and rosacea. Acta Derm Venereol (Stockh) 1999;79:460–1.
16. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. J Invest Dermatol Symp Proc 2011;15:2–11.
17. Mascarenhas NL, Wang Z, Chang YL, et al. TRPV4 Mediates Mast Cell Activation in Cathelicidin-Induced Rosacea Inflammation. J Invest Dermatol 2017; 137:972
18. 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

19. 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. doi:10.1111/exd.12030.
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(11):2728–2736. doi:10.1038/jid.2014.222.
21. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. J Invest Dermatol Sympos Proce. 2011;15(1):53–62. doi:10.1038/jidsymp.2011.6.
22. 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
23. Ballaun C, Weninger W, Uthman A, et al. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. J Invest Dermatol 1995;104:7–10.
24. Wlaschek M, Briviba K, Stricklin GP, et al. Singlet oxygen may mediate the ultraviolet A-induced synthesis of interstitial collagenase. J Invest Dermatol 1995;104:194–198.
25. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, et al. Clinical evaluation of 168 Korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. Ann Dermatol 2009;21:243–9.
26. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. J Am Acad Dermatol 2010; 63:33–9.
27. Logan RA, Griffiths WAD. Climatic factors and rosacea. In: Marks R, Plewig G,eds. Acne and Related Disorders. London: Martin Dunitz, 1989:311–16.
28. 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.
29. Dahl MV. Pathogenesis of rosacea. Adv Dermatol 2001;17:29–45.
30. Ní Raghallaigh S, Bender K, Lacey N, et al. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. Br J Dermatol 2012;166:279–87.
31. Ní Raghallaigh S, Powell FC. Epidermal hydration levels in patients with rosacea improve after minocycline therapy. Br J Dermatol 2014;117:259–66.
32. Forton FMN. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:19–28.
33. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol 2011;9:244–53.
34. Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. J Am Acad Dermatol 1993;28:443–8.
35. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: A case-control study using a standardized skin surface biopsy. Br J Dermatol 1993;128: 650–9.
36. Georgala S, Katoulis AC, KylafisGD, et al. Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:441–4.

37. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, et al. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol 2007;157:474–81.
38. Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC. Demodex mites–commensals, parasites or mutualistic organisms? Dermatology 2011;222:128–30.
39. Gold LS, Kircik L, Fowler J, et al. Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: results of two randomized double-blind vehicle controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol 2014;13:316–23.
40. Szlachic A. The link between Helicobacter Pylori infection and rosacea. J Eur Acad Dermatol Veener- eol. 2002;16:328-33.
41. 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.
42. Xingzhe Yang. Relantionship between Helicobacter pylori and rosacea: review and discussion. BMC infectious diseases 2018;18: 1-6.
43. Koliba sova K, To thovo I, Baumgartner J, et al, Eradication of helicobacter pylori as the only successful treatment in rosacea. Arch Dermatol.1996;132:1393
44. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea; part i. introduction , categorization, histology, pathogensis and risk factors. J Am Acad Dermatol. 2015;72:749-58.
45. Dundun WG, de Bernard M, Montecucco C. Virulence factors of Helicobacter pylori. Int J Med Microbiol,2001;290:647-58.
46. Yang X. Relationship between Helicobacter pylori infection and rosacea: review and discussion. BMC Infect Dis. 2018;18:318.
47. Wang R, Farhat M, Na J, et al, Bacterial and fungal microbiome characterization in patients with rosacea and healthy control, Br J Dermatol. 2020;183(6):1112. Epub 2020 Aug 2.
48. Fernandez-Obregon A, Patton DL. The role of Chlamydia pneumoniae in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. Cutis 2007;79:163.
49. Clanner-Engelshofen BM, French LE, Reinhold M. Corynebactrium Kroppenstedtii subsep. Demodicis is the endobacterium of Demodex folliculorum. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:1043-9.
50. 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
51. Abram K, Slim H, Maaroos HI, et al. Risk factors associated with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:565–71
52. Raghallaigh SN. Rosacea and Related Disorders. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). Dermatology 5th edition. USA: Elsevier: 2024. Vol 1:p. 610- 621.
53. 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
54. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004; 51:327.

55. Ioffreda MD. Inflammatory diseases of the hair follicles, sweat glands, and cartel age. In: Lever's Histopathology of the Skin, 9th ed, Elder D, Elenitsas R, Johnson BL, et al (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, 2005. p.469
56. Mayr-Kanha user S, Kra nke B, kaddu S, et al. Resolution of granulomatous rosacea after eradication of Helicobacter pylori with clarithromycin, metronidazole and pantoprazole. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(11):1379-83.
57. Michaels JD, Cook-Norris RH, Lehman JS, et al. Adult with popular eruption on the central aspect of the face. J Am Acad Dermatol 2014;71:410–12.
58. Jansen T, Plewig G, Kligman AM. Diagnosis and treatment of rosacea fulminans. Dermatology 1994;188:251–4.
59. Woo Y ,lim J, Cho D, et al. Rosacea: molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. Int J MoI Sci. 2016;17:1562_84.
60. WalshR K, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and treatment of rosacea fluminans: a comprehensive review. Am J Clin Dermatol 2018;19:79-86.
61. Maier l, Helfrich Y R, Dellavalle R P et al. Rosacea: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis, http://www.uptodate.com/contents/rosacea-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis, published September 2024.
62. Li S, Cho E, Drucker AM, et al. Alcohol intake and risk of rosacea in US women. J Am Acad Dermatol 2017; 76:1061.
63. 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.
64. Li S, Cho E, Drucker AM, et al. Cigarette Smoking and Risk of Incident Rosacea in Women. Am J Epidemiol 2017; 186:38
65. 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
66. Zhong J, Tang J, Ye C, et al. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? Lancet Rheumatol. 2020;2(7):e428– e436.
67. Moran EM, Foley R, Powell FC. Demodex and rosacea revisited. Clin Dermatol. 2017;35(2):195–200.
68. 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.
69. Del Rosso JQ. The use of moisturizers as an integral component of topical therapy for rosacea: clinical results based on the Assessment of Skin Characteristics Study. Cutis 2009; 84:72.
70. Draelos ZD. Colored facial cosmetics. Dermatol Clin 2000; 18:621.
71. Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: possible role in rosacea. J Am Acad Dermatol 2004; 50:266

72. Dso JQ, Adjunctive skin care in the management of rosacea: cleansers, moisturizers and photoprotectants, Cutis el Ros2005;75:17–21.
73. Del Rosso JQ, Baum EW. Comprehensive medical management of rosacea:an interim study report and literature review, J Clin Aesthet Dermatol 2008;1:20–5.
74. Odom R, Dahl M, Dover J, et al. Standard management options for rosacea, part2: options according to subtype. Cutis 2009; 84:97
75. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. Br J Dermatol 2019; 181:65.
76. H.Y.P.R.L.I.N.K.htttp://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/ 2 04708lbl.pdf (Accessed on August 27, 2013).
77. Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0·5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. Br J Dermatol 2012; 166:633.
78. Ilkovitch D, Pomerantz RG, Brimonidine effective but may lead to significant rebound erythema. J Am Acad Dermatol. 2014 May;70(5): e109-10.
79. Gillihan R, Nguyen T, Fischer R, et al. Erythema in Skin Adjacentto Area of Long-term Brimonidine Treatment for Rosacea: A Novel Adverse Reaction. JAMA Dermatol. 2015 Oct;151(10):1136-1137.
80. Docherty JR, Steinhoff M, Lorton D, et al. Multidisciplinary Consideration of Potential Pathophysiologic Mechanisms of Paradoxical Erythema with Topical Brimonidine Therapy. Adv Ther. 2016;33(11):1885. Epub 2016 Aug 25.
81. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Tan J, et al. Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments, Br J Dermatol. 2019;181(1):65. Epub 2019 Mar 10.
82. Gold LS, Papp K, Lynde C, et al, Treatment of Rosacea With Concomitant Use of Topical Ivermectin 1% Cream and Brimonidine 0.33% Gel: A Randomized, Vehicle-controlled Study, J Drugs Dermatol. 2017;16(9):909.
83. Draelos ZD, Gold MH, Weiss RA, et al. Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea: Findings from the 52-week open label REVEAL trial. J Am Acad Dermatol 2018; 78:1156.
84. Kircik L H, DuBOIS j, Draelos ZD, et al. Pivotal trial of the efficacy and safety of oxymetazoline cream0,1% for the treatment of persistant facia; erythema associated with rosacea: findings from the first REVEAL trial. J Drugs Dermatol. 2018;17(1):97-105.
85. Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Brimonidine Phase II Study Group. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0·5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. Br J Dermatol. 2012;166(3):633.
86. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. Arch Dermatol 1994; 130:319.

87. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. J Am Acad Dermatol 2004; 51:499.
88. Thompson BJ, Furniss M, Zhao W, et al. An oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for inflammatory rosacea in adults: a pilot study. JAMA Dermatol 2014; 150:1013.
89. Bageorgou F, Vasalou V, Tzanetakou V, et al. The new therapeutic choice of tranexamic acid solution in treatment of erythematotelangiectatic rosacea. J Cosmet Dermatol. 2019;18(2):563. Epub 2018 Aug 11.
90. Garg G, Thami GP. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:239
91. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science 1983; 220:524.
92. Maier L, Owen C, Ofori A O. Management of rosacea, http://www.uptodate.com/contents/management-of-rosacea , published on july 2024.
93. Iyer S, Fitzpatrick RE. Long-pulsed dye laser treatment for facial telangiectasiasand erythema: evaluation of a single purpuric pass versus multiple subpurpuric passes. Dermatol Surg 2005; 31:898.
94. Alam M, Dover JS, Arndt KA. Treatment of facial telangiectasia with variablepulse high-fluence pulsed-dye laser: comparison of efficacy with fluences immediately above and below the purpura threshold. Dermatol Surg 2003;29:681.
95. Kelly KM, Choi B, McFarlane S, et al. Description and analysis of treatments for port-wine stain birthmarks. Arch Facial Plast Surg 2005; 7:287.
96. Civas E, Koc E, Aksoy B, et al. Clinical experience in the treatment of different vascular lesions using a neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. Dermatol Surg 2009; 35:1933.
97. Jasim ZF, Handley JM. Treatment of pulsed dye laser-resistant port wine stain birthmarks. J Am Acad Dermatol 2007; 57:677.
98. Silva L, Ferreira ILO, Silveira M, et al. Prospective study for the treatment of rosacea flushing with botulinum toxin type A. 2018;10(2):1.
99. Powell F, Rosácea RHJBJ, Jorizzo JL, et al. Dermatologia. Rio de Janeiro: Elsevier. distúrbios relacionados. 2015:561-70.
100. Peng C-H, Jhang J-F, Shie J-H, et al. Down regulation of vascular endothelial growth factor is associated with decreased inflammation after intravesical OnabotulinumtoxinA injections combined with hydrodistention for patients with interstitial cystitis—clinical results and immunohistochemistry analysis. 2013;82(6):1452. e1-. e6.
101. Kim MJ, Kim JH, Cheon HI, et al. Assessment of Skin Physiology Change and Safety After Intradermal Injections With Botulinum Toxin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Split-Face Pilot Study in Rosacea Patients With Facial Erythema. Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2019;45(9):1155-62.

102. Sharrouf R. (2023) Assessment of Efficacy of Intradermal injections With Botulinum Toxin in Treatment of Facial Erythema in Rosacea Patients. MD. Hospital of Dermatology and Venerology. Damascus Syria, 2023.
103. Miyachi Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: implications for rosacea management. Adv Ther 2001; 18:237
104. Dahl MV, Jarratt M, Kaplan D, et al. Once-daily topical metronidazole cream formulations in the treatment of the papules and pustules of rosacea. J Am Acad Dermatol 2001; 45:723.
105. Yoo J, Reid DC, Kimball AB. Metronidazole in the treatment of rosacea: do formulation, dosing, and concentration matter? J Drugs Dermatol 2006; 5:317
106. Bleicher PA, Charles JH, Sober AJ. Topical metronidazole therapy for rosacea. Arch Dermatol 1987; 123:609.
107. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. Arch Dermatol 2003; 139:1444.
108. Dahl MV, Katz HI, Krueger GG, et al. Topical metronidazole maintains remissions of rosacea. Arch Dermatol 1998; 134:679.
109. Wolf JE Jr, Del Rosso JQ. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. Cutis 2007; 79:73.
110. Coda AB, 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.
111. Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N, et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. Exp Dermatol 2010; 19:813.
112. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea:results of a randomized trial. Arch Dermatol 2003; 139:1444.
113. Akamatsu H, Komura J, Asada Y, et al. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. Arch Dermatol Res 1991; 283:162.
114. Thiboutot DM, Fleischer AB Jr, Del Rosso JQ, et al. Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. J Drugs Dermatol 2008; 7:541.
115. Colón LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Cumulative irritation potential among metronidazole gel 1%, metronidazole gel 0.75%, and azelaic acid gel 15%. Cutis 2007; 79:317.
116. Ziel K, Yelverton CB, Balkrishnan R, et al. Cumulative irritation potential of metronidazole gel compared to azelaic acid gel after repeated applications to healthy skin. J Drugs Dermatol 2005; 4:727.

117. Soolantra - ivermectin cream. US Food & Drug Administration (FDA) approved product information. Revised December, 2014. US National Library of Medicine. (Available online at www.dailymed.nlm.nih.gov (accessed Januray 5, 2015)).
118. Trave I, Merlo G, Cozzani E, et al. Real-life experience on effectiveness and tolerability of topical ivermectin in papulopustular rosacea and antiparasitic effect on Demodex mites. Dermatol Ther 2019; 32:e13093.
119. Stein Gold L, Del Rosso JQ, Kircik L, et al. Open-label Extension Study Evaluating Long-term Safety and Efficacy of FMX103 1.5% Minocycline Topical Foam for the Treatment of Moderate-to-Severe Papulopustular Rosacea. J Clin Aesthet Dermatol 2020; 13:44.
120. Sauder DN, Miller R, Gratton D, et al. The treatment of rosacea: the safety and efficacy of sodium sulfacetamide 10% and sulfur 5% lotion (Novacet) is demonstrated in a double-blind study. J Dermatol Treat 1997; 8:79.
121. Ozkoca D et Caf N. The treatment efficacy of 7,5% dapson gel in papulopustular rosacea: a prospective study. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2024; 405-409.
122. Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS, et al. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. Int J Dermatol 2005; 44:252
123. Koçak M, Yağli S, Vahapoğlu G, et al. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. Dermatology 2002; 205:265
124. Weissenbacher S, Merkl J, Hildebrandt B, et al. Pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea: a randomized vehicle-controlled double-blind trial. Br J Dermatol 2007; 156:728.
125. Karabulut AA, Izol Serel B, Eksioglu HM. A randomized, single-blind, placebocontrolled, split-face study with pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22:729.
126. Sneddon IB. A clinical trial of tetracycline in rosacea. Br J Dermatol 1966; 78:649
127. Webster GF. An open-label, community-based, 12-week assessment of the effectiveness and safety of monotherapy with doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads). Cutis 2010; 86:7
128. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. Skin Pharmacol Physiol 2009; 22:287.
129. 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.
130. Bakar O, Demirçay Z, Gürbüz O. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. Int J Dermatol 2004; 43:151.
131. Torresani C, Pavesi A, Manara GC. Clarithromycin versus doxycycline in the treatment of rosacea. Int J Dermatol 1997; 36:942
132. Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, et al. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. Int J Dermatol 2008; 47:284.

133. Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0,75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. Br J Dermatol. 2015;172(4):1103-1110.
134. Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low-dose oral isotretinoin in rosacea. Arch Dermatol 1994; 130:319.
135. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. Int J Dermatol 1986; 25:660
136. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8:505
137. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral LowDose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. J Invest Dermatol 2016; 136:1124.
138. Park H, Del Rosso J. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. J Clin Aesthet Dermatol. 2011;4(9):54–61.
139. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F et al. Standard management options for rosacea: the 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol 2020;82:1501-10.
140. Wollina U. Recent advances in the understanding and management of rosacea. F1000Prime Rep. 2014;6:50.
141. Sneddon I. Perioral dermatitis. Br J Dermatol 1972; 87: 430-4.
142. Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous rosacea and periorificial dermatitis: controversies and review of management and treatment. Dermatol Clin 2015;33:447–55.
143. Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment e With tetracycline. Br J Dermatol 1972; 87: 87:315-9.
144. Wohlrab J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the midthird and upper aspect of the face (morbus morbihan): evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. J Am Acad Dermatol 2005;52:595–602.
145. Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
146. Wohlarb J, Lueftl M, Marsch WC. Persistent erythema and edema of the mid third and upper aspect of the face (morbus Morbihan): evidence of hidden immunologic contact urticarial and impaired lymphatic drainage. J Am Acad Dermatol 2005; 52:595-602.
147. Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, et al. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. Clin Exp Dermatol 2008;33:764–7.
148. Miyachi Y, Imamura S, Niwa Y. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea.Br J Dermatol 1986: 114 : 231-4.w
149. AHFS Drug Information. Mertonidazole. 1999;3083-3089.
150. Metronidazole cream 1% (Noritate ,Dermik). Physician Desk Reference. Medical Economics Company, Inc, Montvale, NJ, USA. (2000) PP. 954-955.

151. Maynard R, metronidazole topical-uses, side Effects, and more. http://www.webmed.com/drugs/2/drug-75148/metronidazole-topical/details , published on april 24.2024.
152. Ngan V, Metronidazole Dermnet, Http://dermnetnz.org/topics/metronidazole, Published 2005.
153. AKAMATSU H, OGUCHI M, NISHIJIMA S et al: the inhabitation of free radical generation by human neutrophils through the synergistic effects of metronidazole with palmitoleic acid: apossible mechanism of action metronidazole in rosacea and acne. Arch.Dermatol. Res. (1990) 282:449-454.
154. MCCLELLAN KJ, NOBLE S: Topicale metronidazole : areview of its use in rosacea. Am. J. Clin.Dermatol. (2000) 1:191-199.
155. Ryder NS. Biochemical mode of action of the allylamine antimyotic agents naftifine and SF 86-327. In: Iwata K, Vanden Bossche H, editors. In vitro and in vivo evaluation of antifungal agents. Amsterdam: Elsevier, 1986: 89-99.
156. Ryder NS. Specific inhibition of fungal sterol biosynthesis by SF 86-327, a new allylamine antimycotic agent. Antimicrab Agents Chemother 1985;27:252-6.
157. Burkhart CG, Burkhart CN, Isham N: Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. Br J Dermatol 154:341,2006.
158. Camera E, Cannistraci C, Briganti S, et al. Scavenging effects of terbinafine on free radicals in vitro. Br J Dermatol 1999, 140, 640–644.
159. Sander CS, Hipler UC, Wollina U, et al. Inhibitory effect of terbinafine on reactive oxygen species (ROS) generation by Candida albicans. Mycoses 2002, 45, 152–155.
160. Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. Int J Dermatol 1997, 36, 788–792.
161. Faergemann J, Zehender H, Jones T, et al. Terbinafine levels in serum, stratum comeum, dermis-epidermis (without stratum comeum), hair, sebum and eccrine sweat. Acta Derm Venereol [Stockh] 1990;71:322-6.
162. Shear,N. H., Villars, V.V., Marsolaioc, C. (1991). Terbinafine: An oral and topical antifungal agent. Clinics in Dermatology, 9(4), 487-495.
163. Savin RC. Terbinafine (Lamisil@) versus griseofulvin in moccasin type tinea pedis. J Dermatol Treat 199O;l(suppl2):43-6.
164. Savin RC. Treatment of moccasin type tinea pedis with terbinafine: A double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 1990;23:804-7.
165. Hua J N, Chen J, Sibbald C et al. Efficacy of treatments in reducing facial erythema in rosacea , journal of cutaneous medicine and surgery, October 31, 2024.
166. Ozturkcan S, Ermertcan A. T., Sahin M.T., et al. Efficacy of benzoyl Peroxide – Erythromycin Gel in Comparison With Metronidazole Gel in The Treatment of Acne Rosacea. The journal of Dermatology ,31(8), 610-617.

Abstract:

Introduction:

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

There are variant treatments for rosacea but topical terbinafoine has not yet been evaluated for rosacea.

Objective:

This research aims to compare the effectiveness and safety of topical terbinafine with topical metronidazole in the treatment of rosacea.

Materials and Methods:

A prospective, randomized, comparative, unblinded study that included 40 patients from Hospital of dermatology and venereolgy in Damascus
(20 patients were treated using topical metronidazole and 20 patients were treated with topical terbinafine for 8 weeks). Outcomes were evaluated by clinical response and side effects.

Results:

Total response was achieved in 0% of terbinafine group and in 10% of metronidazole group.

Moderate response was achieved in 35% of terbinafine group and in 30% of metronidazole group.

Mild response was achieved in 45% of terbinafine group and in 40% of metronidazole group.

No response was achieved in 20% of terbinafine group and in 20% of metronidazole group.

There were no significant statistical differences between the two treatment groups

(p-value= 0,8).

The side effects were well tolerated in both treatment groups. And there were no significant statistical differences between the two treatment groups.

Conclusion:

Topical terbinafine is effective, safe and inexpensive treatment of rosacea with few side effects.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Dermatology

Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0,8% metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea

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

By:

Dr. Mariam Othman

Supervised by:

Professor Dr. Suzan Qattini

Academic Year:

2024