



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

دراسة مقارنة فعالية محلول أوكسيميتازولين 1% مقابل محلول
تيمولول 0.5% في علاج الحمى الوجهية الثابتة في الوردية

A Comparative Study of Efficacy of oxymetazoline
Solution 1% versus timolol solution 0.5% in the
Treatment of persistent facial erythema associated
with rosacea

إعداد طالبة الدراسات العليا:

د. رؤى بلال الصفوه

برئاسة: أ.م.د. كندة فاروق الشّوا

بإشراف: أ.م.د. نضال حمادي

العام الدراسي

2026

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد 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

الإهداء

في نهاية هذا الطريق الشاق أهدي خلاصة جهدي:

إلى نبض قلبي ونور عيني ... من سانداني وكانا عوناً دائماً لي وكانت دعواتهما رفيقة دربي ... إلى
ملجأَي وسندي ونعمتي في حياتي

أبي أمي

إلى سندي الذي لا يميل وكنتفي الذي أنكأ عليه ... من فرحو وفرحي ونجاحي ... أشقاء روحي

إخوتي رهنف... محمد... هاجر... عبد الرحمن

إلى زينة الحياة وبهجتها ... ضحكة قلبي وبسمة روحي التي ملأ وجودها منزلنا سعادة وحياة

حبييتي لين

إلى رفيقات عمري وأنيسات قلبي ... من قضيت معهم أجمل سنين حياتي.. وتشاركنا آلامنا وآمالنا من كبرت
معهم وضحكت معهم وبكيت معهم،

سنا...روان...شهد...لينا...روان...زهور

إلى من كانوا النور في عتمة الأيام القاسية .. من قضيت معهم أجمل الأيام وهونوا علي صعوبة الدرب

لمى...ليندا...جيداء...سنا...سندس

إلى كل من وقف جانبي.. وسندني ودعمني وفرح لنجاحي في كل مراحل حياتي

إلى كل أفراد عائلتي

إلى مشرفي مشفى الجلدية الكرام .. لكل ما تكرموا به خلال هذه السنوات من جهد وعلم.... الذين لم يبخلوا
علينا بعلمهم وخبراتهم

وأخص بالذكر الأستاذ نضال حمادي الذين كان له الفضل في إنجاز هذا البحث

الفهرس

.....الملخص	
الباب الأول: الجزء التمهيدي.....1	
الباب الثاني : القسم النظري8	
الفصل الأول : التعريف والوبائيات.....8	
الفصل الثاني: الآلية الإمبراضية.....10	
1-2 الاضطراب المناعي.....10	
2-2 خلل التنظيم العصبي الوعائي.....11	
3-2 دور الأحياء الدقيقة.....11	
4-2 خلل وظيفة الحاجز البشري13	
5-2 الأشعة فوق البنفسجية.....13	
6-2 الوراثة14	
الفصل الثالث: التظاهرات السريرية.....15	
1-3 التصنيف.....15	
2-3 المظاهر السريرية.....15	
الفصل الرابع: التشخيص والتشخيص التفريقي.....23	
1-4 التشخيص.....23	
2-4 دور الديرموسكوب.....24	
3-4 التشريح المرضي.....27	
4-4 التشخيص التفريقي.....29	

34.....	الفصل الخامس: العلاج
34.....	5-1- تثقيف المرضى والعناية بالبشرة
36.....	5-2- علاج النمط الأول (الحمامى مع توسع الأوعية)
42.....	5-3- علاج النمط الحطاطي البشري
43.....	5-4- علاج النمط الفيمي
44.....	5-5- علاج النمط العيني
45.....	5-6 حالات خاصة
46.....	الباب الثالث: الدراسة العملية
46.....	الفصل الأول : المواد والطرائق
50.....	الفصل الثاني : النتائج الإحصائية
88.....	الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث
94.....	الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية
103.....	الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات

قائمة الأشكال التوضيحية

- الشكل (1) الآلية الإمراضية للوردية.....14
- الشكل (2) حمامى وجهية مع توسع شعريات في النمط الأول للوردية.....16
- الشكل (3) الوردية الحطاطية البثرية.....17
- الشكل (4) الوردية الفيمية.....18
- الشكل (5) الوردية العينية.....19
- الشكل (6) الوردية الحبيبومية.....20
- الشكل (7) الوردية الخاطفة.....21
- الشكل (8) وذمة الوجه الصلابية.....22
- الشكل (9) المظاهر الوعائية في الديرموسكوب عند مرضى الوردية.....24
- الشكل (10) الوسوف والمظاهر الجريبية في الديرموسكوب عند مرضى الوردية.....25
- الشكل (11) مظاهر أخرى في الديرموسكوب عند مرضى الوردية.....26
- الشكل (12) التشريح المرضي لنمط الحمامى مع توسع الأوعية.....27
- الشكل (13) التشريح المرضي للنمط الحطاطي البثري.....28
- الشكل (14) التشريح المرضي للنمط الفيمي.....28
- الشكل (15) أكزيما مثية.....30
- الشكل (16) تفران جريبي أحمر.....30
- الشكل (17) طفح الفراشة (ذئبة حادة).....30

- الشكل (18) التهاب الجلد والعضلات 30
- الشكل (19) عد شائع 32
- الشكل (20) التهاب جلد حول الفوهات 32
- الشكل (21) داء موسيني جريبي 32
- الشكل (22) سعة وجه 32
- الشكل (23) ذأب شائع 33
- الشكل (24) ذأب شرثي 33

قائمة الرسوم البيانية

- المخطط البياني رقم (1) العينة المدروسة.....51
- المخطط البياني رقم (2) توزيع العينة حسب المجموعات51
- المخطط البياني رقم (3) توزيع العينة حسب الجنس52
- المخطط البياني رقم (4) توزيع العينة حسب العمر54
- المخطط البياني رقم (5) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA قبل العلاج.....55
- المخطط البياني رقم (6) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد أسبوعين من العلاج.....57
- المخطط البياني رقم (7) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 4 أسابيع من العلاج59
- المخطط البياني رقم (8) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 6 أسابيع من العلاج.....61
- المخطط البياني رقم (9) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 8 أسابيع من العلاج.....63
- المخطط البياني رقم (10) توزيع المرضى حسب الفعالية العلاجية بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر CEA64
- المخطط البياني رقم (11) توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمى بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر CEA66
- المخطط البياني رقم (12) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA قبل العلاج.....67

المخطط البياني رقم (13) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد أسبوعين من العلاج	69.....
المخطط البياني رقم (14) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 4 أسابيع من العلاج	71.....
المخطط البياني رقم (15) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 6 أسابيع من العلاج	73.....
المخطط البياني رقم (16) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 8 أسابيع من العلاج	75.....
المخطط البياني رقم (17) توزيع العينة حسب الفعالية العلاجية بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر PSA	76.....
المخطط البياني رقم (18) توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمأى بعد 8 أسابيع وفق مشعر CEA	78.....
المخطط البياني رقم (19) المتوسط الحسابي لمشعر CEA في مجموعتي العلاج خلال 8 أسابيع	80.....
المخطط البياني رقم (20) المتوسط الحسابي لمشعر PSA في مجموعتي العلاج خلال 8 أسابيع	82.....
المخطط البياني رقم (21) توزيع العينة حسب النكس بعد شهرين من نجاح العلاج	83.....
المخطط البياني رقم (22) توزيع العينة حسب التأثيرات الجانبية	85.....

قائمة الجداول

- الجدول رقم (1) مشعر CEA و PSA للتقييم السريري للحمامى.....6
- الجدول رقم(2) معايير تشخيص الوردية 23
- الجدول رقم (3) توزع العينة حسب الجنس 52
- الجدول رقم (4) توزع العينة حسب العمر 53
- الجدول رقم (5) توزع العينة حسب درجات مشعر CEA قبل العلاج 54
- الجدول رقم (6) توزع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد أسبوعين من العلاج..... 56
- الجدول رقم (7) توزع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 4 أسابيع من العلاج 58
- الجدول رقم (8) توزع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 6 أسابيع من العلاج..... 60
- الجدول رقم (9) توزع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 8 أسابيع من العلاج..... 62
- الجدول رقم (10) توزع العينة حسب الفعالية العلاجية بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر CEA 64
- الجدول رقم (11) توزع العينة حسب درجات التحسن في الحمامى بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر CEA..... 65
- الجدول رقم (12) توزع العينة حسب درجات مشعر PSA قبل العلاج 67
- الجدول رقم (13) توزع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد أسبوعين من العلاج..... 68
- الجدول رقم (14) توزع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 4 أسابيع من العلاج..... 70
- الجدول رقم (15) توزع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 6 أسابيع من العلاج..... 72
- الجدول رقم (16) توزع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 8 أسابيع من العلاج..... 74

الجدول رقم (17) توزع العينة حسب الفعالية العلاجية في الأسبوع 8 من العلاج وفق مشعر PSA	76
الجدول (18) توزع العينة حسب درجات التحسن في الحمى في الأسبوع 8 من العلاج وفق مشعر PSA	77
الجدول رقم (19) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمشعر CEA خلال فترة العلاج	79
الجدول رقم (20) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمشعر PSA خلال فترة العلاج	81
الجدول رقم (21) توزع العينة حسب النكس بعد شهرين من نجاح العلاج	83
الجدول رقم (22) توزع العينة حسب التأثيرات الجانبية	84
الجدول رقم (23) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الأوكسيميتازولين	86
الجدول رقم (24) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة التيمولول	87
الجدول رقم (25) المقارنة مع الدراسات العالمية ⁽¹⁾	100
الجدول رقم (26) المقارنة مع الدراسات العالمية ⁽²⁾	102

الملخص

خلفية البحث: إن الوردية هي مرض جلدي التهابي مزمن، و يعد الأوكسيميتازولين والتيمولول من العلاجات الموضعية التي أدت إلى تحسن الحماى الوجهية الثابتة في العديد من الدراسات.

هدف البحث: -مقارنة فعالية محلول أوكسيميتازولين 1% مع فعالية محلول تيمولول 0.5% في علاج الحماى الوجهية الثابتة عند مرضى الوردية.

-تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناتجة عن كلا العلاجين.

مواد البحث وطرائقه: دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة شملت 40 مريضاً، تم تقسيم العينة لمجموعتين المجموعة الأولى تلقت العلاج بمحلول أوكسيميتازولين 1% الموضعي ، والثانية محلول تيمولول 0.5% الموضعي، في كل مجموعة تم تطبيق المحلول مرة مساءً وتطبيق واقي شمسي قبل التعرض للشمس بربع ساعة وذلك مدة 8 أسابيع،تم تقييم الحماى في كل زيارة وفق مشعري cea&psa كما تم تقييم التأثيرات الجانبية، تمت متابعة النكس مدة شهرين بعد إيقاف العلاج.

النتائج: في مجموعة الأوكسيميتازولين كانت نسبة التحسن بمقدار درجة على الأقل وفق مشعر 90% CEA و 90% PSA بينما في مجموعة التيمولول كانت نسبة التحسن بمقدار درجة على الأقل وفق مشعر 80% CEA و 80% PSA دون وجود فرق إحصائي هام. كان التحسن بدرجات الحماى أكبر في مجموعة الأوكسيميتازولين مقارنة بمجموعة التيمولول وفق كل من مشعري CEA و PSA مع وجود فرق إحصائي هام، كما أظهرت الدراسة فرق إحصائي هام من حيث الآثار الجانبية والنكس حيث كان معدل حدوثها في مجموعة التيمولول أعلى مقارنة بمجموعة الأوكسيميتازولين.

الاستنتاجات: وجدت الدراسة أن الأوكسيميتازولين يتفوق على التيمولول في علاج الحماى الوجهية الثابتة في الوردية بدرجتها المتوسطة والشديدة حيث أدى لتحسن أكبر بدرجات الحماى مع وجود فرق هام إحصائياً كما كان الأوكسيميتازولين أفضل من حيث النكس والآثار الجانبية.

الكلمات المفتاحية: الوردية ،الحماى الوجهية الثابتة ،التيمولول ،الأوكسيميتازولين.

الباب الأول: الجزء التمهيدي

1-المقدمة:

الوردية هي مرض جلدي التهابي مزمن يؤثر على حوالي 5.5% من مجمل الشعوب، وتصيب بشكل أساسي الأشخاص بين 45-60 سنة بغض النظر عن الجنس.

صنفت لجنة خبراء الجمعية الوطنية للوردية الوردية إلى أربع أنماط فرعية: نمط الحمى مع توسع الشعريات ، النمط الحطاطي البثري ، النمط الفيمي ، والنمط العيني.

تؤثر الوردية بشكل أساسي على مناطق الخدين، الأنف، الذقن، والجبهة وتتميز بسير مزمن مع فترات من الهجوع والتفاقم.¹

لاتزال الآلية الإمراضية للوردية غير مفهومة بشكل كامل لكن الدراسات الحديثة تسلط الضوء على كونها متعددة العوامل مع وجود مكون وراثي .

ويعتقد أن مجموعة متنوعة من العوامل المحفزة مثل الأشعة فوق البنفسجية ، تقلبات درجة الحرارة ، بعض الأطعمة والشدة النفسية تحرض المرض أو تفاقمه.^{2,3}

أظهرت الدراسات وجود ارتباط بين الوردية وبعض الأمراض الأخرى مثل الأمراض القلبية الوعائية، الهضمية⁴، العصبية، المناعية الذاتية⁵، النفسية بالإضافة للخبائث⁶، لكن هذا الترافق يتطلب المزيد من التقييم، كما لوحظ أن الوردية تؤثر على الصحة النفسية⁷ حيث تسبب ضعف الثقة بالنفس، الارتباك⁸، القلق، والاكتئاب⁹.

على الرغم من عدم وجود علاج شاف بشكل كامل للوردية إلا أنه يمكن التقليل والتحكم بالأعراض عن طريق العديد من العلاجات الموضعية والجهازية والعلاجات المعتمدة على الضوء إلى جانب العناية بالبشرة وتعديل نمط الحياة.¹

2-هدف البحث:

- مقارنة فعالية كل من محلول أوكسيميتازولين 1% وتيمولول 0.5% في علاج الحمى الوجهية الثابتة عند مرضى الوردية.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن كلا العلاجين ومدى تحمل المرضى لكل منهما.

3-أهمية البحث:

أظهرت الدراسات فعالية كل من الأوكسيميتازولين والتيمولول في علاج الحمى الوجهية الثابتة عند مرضى الوردية وبالتالي تحسين نوعية الحياة وتخفيف الحرج الاجتماعي الذي تسببه .
قمنا في هذا البحث بمقارنة فعالية كلا العلاجين وتحديد أيهما الأكثر تحملاً من قبل المرضى والأقل تأثيرات جانبية والأفضل من حيث معدل النكس.

4-السؤال البحثي:

هل يعتبر العلاج الموضعي بمحلول التيمولول 0.5% فعالاً وهل هو آمن في علاج الحمى الوجهية الثابتة في الوردية المتوسطة إلى الشديدة بالمقارنة مع محلول أوكسيميتازولين 1% ؟

5- الفرضية البحثية:

فرضية العدم: لا يوجد فرق هام إحصائياً في الفعالية العلاجية عند العلاج بمحلول التيمولول بالمقارنة مع العلاج بمحلول الأوكسيميتازولين
الفرضية البديلة: يوجد فرق هام إحصائياً في الفعالية العلاجية عند العلاج بمحلول التيمولول بالمقارنة مع العلاج بمحلول الأوكسيميتازولين.

6-مبررات البحث:

إن الحمى الوجهية الثابتة عند مرضى الوردية من المشكلات الجلدية المزمنة والتي تؤثر بشكل كبير على الصحة النفسية حيث وجد أنها تتوافق مع ضعف بالثقة بالنفس ، الاكتئاب والقلق بالإضافة إلى تأثيرها بشكل كبير على نوعية الحياة.

تؤكد العديد من الدراسات أن التوسع الوعائي يلعب دوراً أساسياً في الآلية المرضية للحمى الوجهية في الوردية .

ومن المعروف أن الأوكسيميتازولين والتيمولول أدوية محدثة للتقبض الوعائي مما يجعلها من الخيارات العلاجية للحمى الوجهية في الوردية، وقد أظهرت العديد من الدراسات فعالية كلا العلاجين ومن هنا جاءت فكرة دراستنا لمقارنة فعاليتها وآثارها الجانبية.

7- محدوديات البحث:

حجم العينة صغير وفترة المتابعة قصيرة نسبياً.

غياب التعمية في دراستنا بالإضافة إلى توقع نسبة من خسارة المتابعة لمرضى الدراسة.

8- مشكلة البحث:

إن الأوكسيميتازولين الموضعي يعتبر علاج مثبت (FDA- APPROVED) في علاج الحمى الوجهية الثابتة في الوردية ،بالمقابل فإن التيمولول يستخدم بشكل غير مصرح

(OFF -LABEL)،والأدلة العلمية على فعاليته في علاج الحمى الوجهية محدودة ولا توجد دراسة تقارن بين فعالية العلاجين لذا قمنا في هذه الدراسة بالمقارنة بينهما لمعرفة إذا ما كان التيمولول يمكن أن يشكل بديلاً للأوكسيميتازولين.

9- الدراسات المرجعية:

- قام Zoe Diana Draleos وزملاؤه في دراسة¹⁰ " **Efficacy and safety of oxymetazoline cream 1.0% for treatment of persistent facial erythema associated with rosacea**

بتجربة على 440 مريض مصاب بالنمط الأول من الوردية بدرجة متوسطة وشديدة، حيث تم تطبيق كريم أوكسيميتازولين 1% مرة يومياً مدة 52 أسبوع، تم تقييم الفعالية العلاجية باستخدام مشعري CEA&SSA حيث تم تسجيل القيم بعد 3 و 6 ساعات من الجرعة في اليوم الأول وفي الأسابيع 4 و 26 و 52.

أظهرت هذه الدراسة طويلة المدى أن الأوكسيميتازولين آمن وذو تحمل جيد وفعال في علاج الحمى الوجهية الثابتة عند مرضى الوردية المتوسطة إلى شديدة.

- قامت Fatemeh Sajdeh وزملاؤها في دراسة¹¹ " **Efficacy and Safety of Oxymetazoline 1% Cream for the Treatment of Mild to Moderate Facial Rosacea**

بتجربة على 15 مريض مصاب بالنمط الأول من الوردية درجة 3-4 للعلاج بكريم أوكسيميتازولين 1% مدة أربع أسابيع، تم تقييم الحمى وفق مشعري CEA&PSA انخفضت مؤشرات الحمى بشكل واضح في الأسابيع 2 و 4 من العلاج مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج، كذلك أظهرت النتائج تحسن في توسع الشعيرات الدموية، لم يتم تسجيل أي تأثيرات جانبية ناتجة عن العلاج.

- قام Wei D وزملاؤه في دراسة¹² " **topical timolol maleate 0.5% eye drops for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea**

بتجربة على 16 مريض مصابين بالنمط الأول من الوردية ، تم تقسيم الوجه لنصفين في النصف الأول تم تطبيق قطرة تيمولول العينية مرة يومياً ، وفي النصف الثاني من الوجه تم إعطاء محلول غفل ، تم تقييم الحمى وفق مشعري CEA&PSA.

في نهاية العلاج أظهرت النتائج تحسن واضح في قيم مشعري CEA & PSA مع تحسن بحس الحرق ودفء الجلد في نصف الوجه المعالج بالتيمولول ، والتأثير الجانبي الوحيد كان حدوث تفاقم بالحمى في اليوم الأول عند مريض واحد فقط.

10- منهج البحث:

- مكان الدراسة: قسم الأمراض الجلدية والزهرية كلية الطب البشري _ جامعة دمشق.
- مدة الدراسة : امتدت هذه الدراسة على مدى عام.
- في الزيارة الأولى تم اطلاع المريض على الدراسة والتأكد من توافر شروط الدخول في الدراسة وغياب شروط الاستبعاد بعد أخذ قصة سريرية مفصلة ثم تقييم درجة الحمى وفق مشعري CEA&PSA واجراء تصوير فوتوغرافي للآفات بعد أخذ موافقة المريض.

تم تقييم الحمى وفق مقاييسي (CEA(Clinical Erythema Assessment وهو مشعر لتقييم

الحمى من قبل الطبيب و (PSA(patient self-assessment وهو مشعر لتقييم الحمى من قبل

المريض وذلك كما يلي:

	CEA	PSA
صاف 0 CLEAR	بشرة صافية بدون أي علامات للحمى	صاف من أي حمى غير مرغوبة
تقريبا صاف 1 ALMOST CLEAR	صاف تقريبا مع إحمرار طفيف	صاف تقريبا من الاحمرار غير المرغوب
خفيف 2 MILD	حمى خفيفة	الحمى إلى حد ما أكثر مما أفضل
متوسط 3 MODERATE	حمى متوسطة	الحمى أكثر مما أفضل
شديد 4 SEVERE	حمى شديدة	الحمى غير مقبولة تماما

جدول رقم (1) مشعر CEA و PSA للتقييم السريري للحمى¹¹

تم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائياً:

- **المجموعة الأولى:** 20 مريض المرضى ذوي العدد الفردي تم تطبيق محلول تيمولول 0.5% مرة مساءً وتطبيق

واقى شمسي قبل التعرض للشمس بربع ساعة مدة 8 أسابيع.

- **المجموعة الثانية:** 20 مريض المرضى ذوي العدد الزوجي تم تطبيق محلول أوكسيميتازولين 1% مرة مساءً

وتطبيق واق شمسي قبل التعرض للشمس بربع ساعة مدة 8 أسابيع.

- تم متابعة المرضى كل أسبوعين حتى انتهاء الفترة العلاجية التي استمرت 8 أسابيع، حيث في كل زيارة تم

تقييم شدة الحمى وفق مشعري CEA&PSA وسؤال المريض عن الآثار الجانبية الملاحظة أثناء العلاج.

- **الفعالية العلاجية (نجاح العلاج)** تم تقييمها في الأسبوع 8 حيث تم تعريفها بأنها تمثل تحسن الحمى بمقدار

درجة واحدة على الأقل.

كما تم تقييم درجات التحسن في الحمى في الأسبوع 8 كما يلي:

تحسن ممتاز: تحسن 3-4 درجات

تحسن جيد: تحسن درجتين

تحسن متوسط: تحسن درجة

عدم تحسن

- كما تم دراسة النكس حيث تم تعريفه على أنه تفاقم الحمى بمقدار درجة واحدة أو أكثر بعد 8 أسابيع من

نجاح العلاج.

الباب الثاني: القسم النظري

الفصل الأول: التعريف والوبائيات

1-1 مقدمة:

الوردية هي مرض وجهي التهابي مزمن يؤثر بشكل أساسي على الجزء المركزي من الوجه، يتظاهر على شكل حمى عابرة (توهج) ، حمى ثابتة ، توسع شعريات ، حطاطات وبثرات.¹³

من المظاهر الأقل شيوعاً للوردية : لويحات حمامية ، وذمة ، وسوف ، تبدلات فيمية، وأعراض عينية¹³
المظاهر العينية للوردية يمكن أن تحدث بالتزامن مع المظاهر الجلدية أو أنها قد تكون معزولة، أكثر هذه المظاهر شيوعاً: التهاب الملتحمة ،التهاب حواف الأجفان، و خلل وظيفة غدد ميبوميان.¹⁴

على الرغم من عدم وضوح الآلية المرضية للوردية بشكل دقيق إلا أنه تم تحديد العديد من العوامل المتهمة في حدوثها منها وجود عيوب في الاستجابة المناعية الفطرية والتلاؤمية ، خلل وظيفة الخلايا البدينة ، وخلل التنظيم العصبي الودي.

من العلامات البارزة في الآلية المرضية للوردية وجود خلل في وظيفة الحاجز الجلدي ونفوذته مما يؤدي لفشل الحفاظ على رطوبة الجلد بالإضافة لتبدل في درجة الحموضة (PH) وتبدلات في الكائنات الحية الدقيقة الموجودة على سطح الجلد¹⁵

أظهرت الخيارات العلاجية للوردية نتائج متباينة بسبب آليتها المرضية المعقدة .

يتطلب التحكم بمظاهر الوردية تحديد وتجنب العوامل المحفزة للمرض، وتأسيس روتين للعناية بالبشرة، بالإضافة إلى مجموعة من العلاجات الدوائية المتوفرة للسيطرة على الأعراض .

العلاجات المثبتة في تقليل الحمى الوجهية والحاصلة على موافقة إدارة الغذاء والدواء (FDA) تضم البريمونيدين والأوكسيميتازولين الموضعي، أما بالنسبة للحطاطات والبثرات تضم العلاجات المثبتة في تدبيرها الإيفرمكتين، الميترونيدازول ، و الأزليك أسيد الموضعية بالإضافة للدوكسي سايكلين 40 مغ الفموي.

أما الليزر والعلاجات المعتمدة على الضوء يمكن أن تستخدم في علاج الحمى ، توسع الشعريات ،

والفيمة، يمكن أن تتطلب الفيمة علاج جراحي لتدبيرها.¹⁵

يمكن أن تؤدي الوردية إلى الإحراج، ضعف تقدير الذات، القلق والاكتئاب، بالإضافة لتأثيرها السلبي على نوعية الحياة والعلاقات الاجتماعية للمريض.¹⁶

أظهرت الدراسات الحديثة احتمال وجود ارتباط بين الوردية وزيادة خطر الإصابة بالاضطرابات القلبية الوعائية، الهضمية، العصبية، المناعية الذاتية والنفسية بالإضافة إلى زيادة خطر الإصابة بالخبثات.⁴

1-2 الوبائيات:

وجد في الدراسات الحديثة أن معدل حدوث الوردية الجلدية يبلغ 5.5% من مجمل الشعوب حول العالم، وغالباً ما تبدأ الأعراض بين سن الـ 30-50 إلا أنها قد تحدث بأي عمر، إضافة لذلك وجدت هذه الدراسات أن الوردية تؤثر على الرجال والنساء بشكل متساوٍ،¹⁷ على عكس ما أشارت إليه الدراسات السابقة التي رجحت شيوعها لدى النساء أكثر من الرجال.⁹

تظهر الوردية بشكل أشيع عند ذوي البشرة الفاتحة الحساسة للشمس، في حين قد يصعب الكشف عن الحمى وتوسع الشعريات لدى ذوي البشرة الداكنة مما قد يؤدي لضياع أو تأخر التشخيص.¹⁵ أما المظاهر العينية تحدث عند أكثر من 50% من مرضى الوردية والتي قد تسبق في بعض الحالات ظهور الأعراض الجلدية¹⁸

1-3 الأمراض المرافقة:

على الرغم من أن الوردية تعد مرضاً جليدياً إلا أنه هناك أدلة متزايدة تشير إلى ارتباطها باضطرابات جهازية.

العديد من الدراسات أظهرت ارتفاع في معدل حدوث اضطراب الشحوم الثلاثية، وارتفاع مستويات الكوليسترول والـ LDL إضافة لارتفاع سكر الدم وارتفاع ضغط الدم عند مرضى الوردية.

كما وجد ارتباط بين الوردية واضطرابات الجهاز الهضمي (داء كرون، التهاب الكولون التقرحي والحمج بالملوية البوابية) كذلك لوحظ ارتباط بينها وبين التهاب المفاصل الروماتيدي.¹⁹

بالإضافة لذلك تم العثور على وجود علاقة بين الوردية وبعض الأمراض العصبية النفسية كالصداع النصفي والاكتئاب.²⁰

في دراسة مقطعية أجريت على 604 مرضى مصابين بالوردية أو الشقيقة لوحظ أن 54% من المرضى المصابين بالوردية لديهم إصابة مرافقة بالشقيقة، كذلك 65% من مرضى الشقيقة مصابين بالوردية.²¹

الفصل الثاني: الآلية الإمراضية

إن الآلية الإمراضية للوردية معقدة وغير مفهومة بشكل دقيق لكن هناك مجموعة من العوامل المتهمه في حدوثها:

2-1- الاضطراب المناعي:

لوحظ في الوردية وجود خلل في تنظيم المناعة الفطرية، إذ تظهر أنسجة الجلد المصابة تراكيز مرتفعة من الببتيدات المضادة للمكروبات لاسيما الكايليسيدين .

كما وجد زيادة في التعبير عن مستقبلات TLR2 (Toll- like receptor₂) مما يؤدي إلى زيادة في إفراز الكالكرين⁵(KLK5) من الخلايا الكيراتينية.

يعمل KLK5 على تحويل الكايليسيدين إلى شكله الفعال II37 الذي يقوم بدوره بتنشيط العدلات والبالعات مما يؤدي إلى إطلاق العديد من السيتوكينات وأنزيمات MMPs (Matrix Metalloproteinases) .

تقوم أنزيمات MMPs بتحويل PRO- KLK5 إلى KLK5 مما يزيد من مستويات II37 في الأنسجة المصابة، كذلك وجد أن الخلايا البدينة تلعب دوراً هاماً في الآلية الإمراضية للوردية حيث يزداد عددها بشكل ملحوظ في الأنسجة المصابة.²²

تعزز الخلايا البدينة من التوسع الوعائي واستحداث الأوعية عبر العديد من الطرق حيث يمكن أن تنتج العديد من العوامل المحفزة للاستحداث الوعائي مثل VEGF وFGF والتي تحفز تكاثر وهجرة الخلايا البطانية الوعائية.²

يمكن أن يحفز II37 الخلايا البدينة لإفراز الكايليسيدين مما يزيد بدوره من مستويات الـ II37 وبذلك يدخل جهاز المناعة الفطرية في جلد مرضى الوردية في حلقة مفرغة من التنشيط والالتهاب تحت تأثير عوامل محفزة عديدة.²²

2-2- خلل التنظيم العصبي الوعائي:

وجد أن كل من التوهج، الحمى وتوسع الشعريات المشاهدة في الوردية تحدث نتيجة تبدل الاستجابة الوعائية العصبية.

حيث تشير الدراسات إلى أن العوامل المحفزة للوردية كالأطعمة الحارة، الحرارة العالية، و الأشعة فوق البنفسجية، تسبب تفعيل مستقبلات Transient Receptor Potential Vanilloid (TRPV) والتي تتواجد في النهايات الحسية العصبية، الخلايا العضلية الملساء الوعائية، الخلايا الكيراتينية، والخلايا المناعية مما يؤدي لإطلاق ببتيدات فعالة وعائياً تسبب توسع الأوعية الدموية، الحمى والتوهج.

كما تم إثبات زيادة التعبير عن عوامل النمو البطانية الوعائية vascular endothelial growth factor (VEGF) ومستقبلاتها في جلد مرضى الوردية، كذلك، وجد أن الكاثيليسيدين يعدل مستويات VEGF في الخلايا الكيراتينية وبالتالي كل من العوامل المناعية والوعائية تساهم في تطور الوردية.¹⁹

2-3 دور الأحياء الدقيقة:

عث الدويدية Demodex Mite :

تعد الدويدية الجريبية (D.folliculorum) والدويدية الصغيرة (D.brevis) من الكائنات الحية الدقيقة التي تتواجد بشكل طبيعي في الجلد، أظهرت العديد من الدراسات ازدياد أعداد عث الدويدية في جلد وأجفان المرضى المصابين بالوردية .

تشمل الآليات الأساسية المقترحة لدور عث الدويدية في تطور الوردية : تخريب أنسجة الجلد ، تعديل الاستجابة المناعية ، بالإضافة لكونها تعمل كناقل للبكتيريا .

تسبب الدويدية تخريب الحاجز الجلدي بسبب تغذيتها على الخلايا البشرية ، بالإضافة إلى إحداث فرط حساسية في الجلد نتيجة وجود سحجات مجهرية دائمة.

كما أظهرت العديد من الدراسات أن الدويدية تثبط الاستجابة المناعية الفطرية حيث وجد أنها تعبر عن مستضدات TN على سطحها هذه المستضدات تحميها من الجملة المناعية ، بالإضافة إلى دورها في إطلاق العديد من الوسائط الالتهابية.

تعمل الدويدية أيضاً كمضيف للبكتيريا كالعنقوديات والعقديات وتسمح بوصولها لعمق الجريبات الشعرية ، هذه البكتيريا تسبب تطور حدثية التهابية ضمن الجلد .

كما تم ربط دور عث الدويدية أيضاً بتطور الوردية العينية ، فقد وجد أن عث الدويدية قد تُحدث انسداد ميكانيكي بغدد ميوبميان ، مما يسبب التهاب متكرر ، نقص ليبيدات الفلم الدمعي ، وتشكل البردة .²⁰
مما يدعم دور عث الدويدية الجريبية في تطور الأعراض لدى مرضى الوردية هو الاستجابة السريرية على العلاج بكريم إيفرمكتين 1% الموضوعي بالإضافة إلى تناقص أعداد العث بشكل ملحوظ.²³

عصيات أوليرونيس *Bacillus oleronius* :

تستضيف الدودة الجريبية عصيات أوليرونيس وهي جراثيم سلبية الغرام ، يتم إطلاقها عند موت عث الدويدية الجريبية.

هذه العصيات تنتج بروتينات مستضدية تحفز استجابة مناعية عند مرضى الوردية ، يمكن تقليل عددها بشكل ملحوظ باستخدام الإيفرمكتين والدوكسيساكيلين ، بالإضافة لذلك يملك هذان العلاجان خصائص مضادة للالتهاب مما يساهم في تخفيف المظاهر الالتهابية.²⁴

أحياء دقيقة أخرى:

تلعب البكتيريا أدوراً متعددة في الوردية وهي تتواجد ضمن عث الدويدية الجريبية وهذه هي آلية دخولها الرئيسية للجلد ، تم عزل العنقودية البشرية (*Staphylococcus epidermidis*) من مسحات أخذت من بثرات الجلد والأجفان ، في حين أنها لم تنمو من المسحات التي أخذت من الجلد غير المصاب بالبثور لدى نفس الأفراد.²⁵

الكلاميديا الرئوية (*Chlamydia pneumoniae*) أيضاً من الجراثيم المتهمة في الآلية المرضية للوردية ففي دراسة أجريت على 10 مرضى ووردية تم عزل أعداد الكلاميديا الرئوية لدى 8 منهم.²⁶

محور أمعاء-جلد *Gut-Skin Axis* :

نظراً لوجود أعراض هضمية عند العديد من مرضى الوردية تم اقتراح مفهوم محور جلد-أمعاء في الوردية مما يشير لوجود صلة بين صحة الجهاز الهضمي وصحة الجلد.²⁷

حيث بينت الدراسات وجود تبدل واضح بالنبيت الجرثومي الطبيعي في الأمعاء لدى مرضى الوردية.

الأعراض الهضمية المشاهدة عند مرضى الوردية قد تضم إسهال ، إمساك ، انتفاخ البطن ، داء معوي التهابي ، بالإضافة إلى تزايد عدد الحالات المشخصة بجرثومة الملوية البوابية (*Helicobacter Pylori*) (وفراط النمو الجرثومي بالأمعاء .

لكن هناك حاجة لدراسات أكبر لتقييم هذا الارتباط بهدف الوصول إلى طرق علاجية مستقبلية.²⁸

أثبتت بعض الدراسات أن التهاب المعدة المستمر الناجم عن سلالات H.P إيجابية

vacuolating cytotoxin A يزيد من مستويات المواد الفعالة وعائياً مثل الهستامين والبروستاغلاندين من خلال تنشيط الخلايا البدينة وزوال تحبيها ، كذلك لوحظ زيادة في السيتوكينات المحفزة للالتهاب مثل IL8 ، هذه العوامل قد تساهم في تطور الحثية الالتهابية المزمنة والتوسع الوعائي المشاهد عند مرضى الوردية.²⁴

2-4- خلل وظيفة الحاجز البشري:

إن العناصر المسؤولة عن نفوذية الحاجز البشري بشكل رئيسي تضم الطبقة القرنية بالإضافة للجسيمات الوصلة المحكمة (Tight junction).

يعاني مرضى الوردية من الجفاف وبشرة حساسة ، يرتبط ذلك بارتفاع ملحوظ بدرجة حموضة البشرة (PH) ، زيادة فقدان الماء عبر الجلد وانخفاض ملحوظ في ترطيب الطبقة القرنية، تعزى هذه التبدلات بشكل رئيسي إلى نقص التعبير عن ال Claudins التي تعتبر المكون الرئيسي للوصلات المحكمة.

يؤدي تدهور وظيفة الحاجز الجلدي إلى تبدلات في الأحياء الدقيقة في الجلد والتي تلعب دوراً رئيسياً في الآلية الإمرضية للوردية، كما يسبب خلل في الجملة المناعية في الجلد وتحفيز إطلاق العديد من السيتوكينات الالتهابية التي تؤدي لضرر إضافي بوظيفة الحاجز الجلدي.²⁹

2-5- الأشعة فوق البنفسجية UV:

تسبب الأشعة فوق البنفسجية تفاقم الوردية بثلاث آليات : إطلاق شلال من الوسائط الالتهابية بسبب فرط التعبير عن الكاثلوسيديدين بتحفيز من الفيتامين D، تكاثر الأوعية الدموية الجلدية المحرض بال UVB، زيادة في مستويات الجذور الأوكسجينية الحرة وتفعيل شلال الكالكرين 5-كاثلوسيديدين الالتهابي.

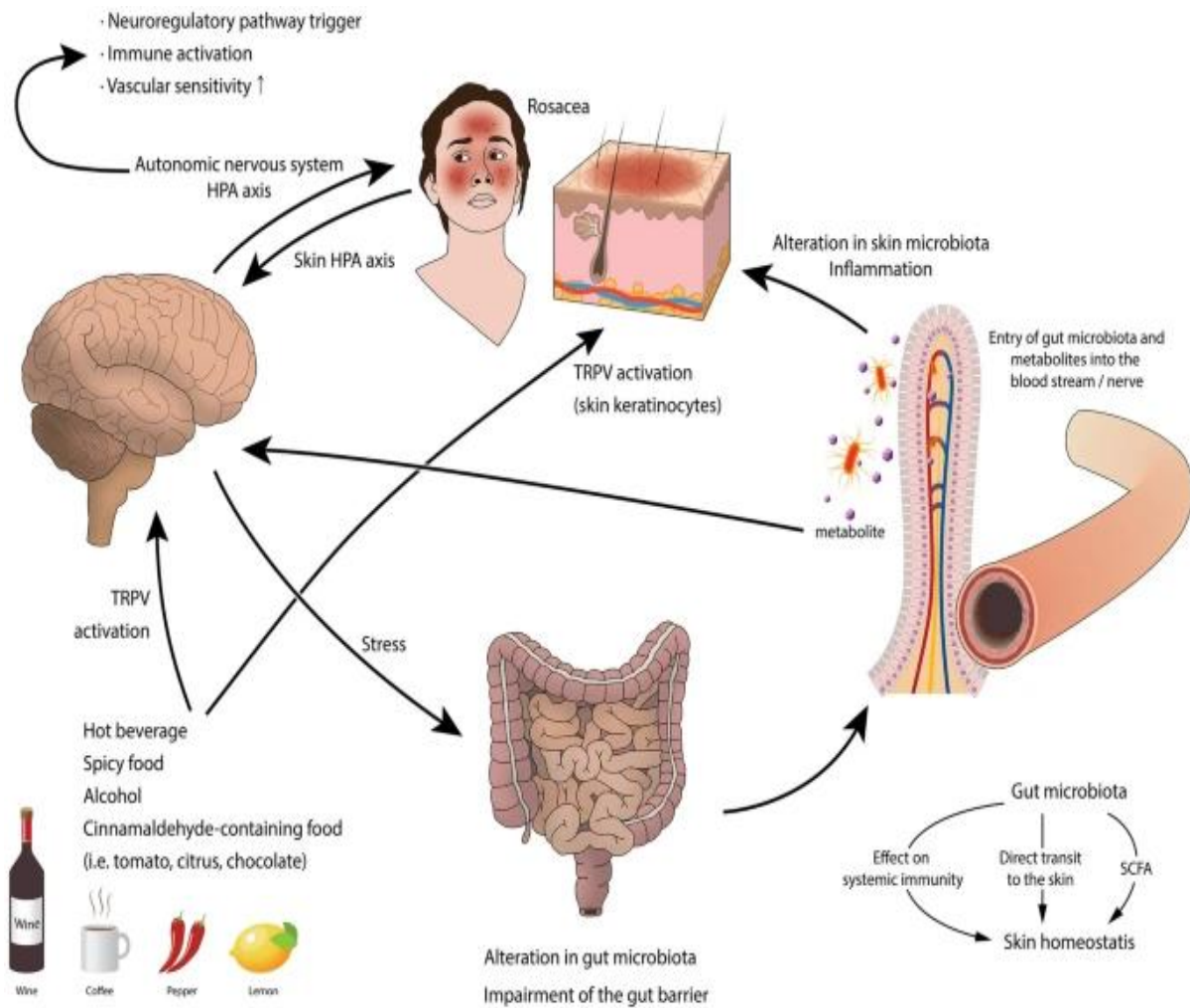
كذلك تسبب الأشعة فوق البنفسجية زيادة التعبير عن مستقبلات TLR2 في الخلايا الكيراتينية مما يزيد بدوره من مستويات الكاثلوسيديدين وال LL37.³⁰

ارتبط التعرض للأشعة فوق البنفسجية بشكل قوي بتفاقم الأعراض في نمط الحمى مع توسع الشعريات في حين أن دورها في تحريض باقي أنماط الوردية متغير.³¹

مما يدعم دور الأشعة فوق البنفسجية في الآلية المرضية للوردية توضع الحمى وتوسع الأوعية بشكل رئيسي على المناطق المحدبة من الوجه، في حين أن الإصابة تعف عن المناطق المحمية من الشمس مثل منطقة تحت الذقن.³²

2-6- الوراثة:

لوحظ أنه 30-40% من حالات الوردية ترتبط بقصة عائلية إيجابية مما يعزز الأدلة على وجود استعداد وراثي للإصابة بالمرض.²⁴



الشكل (1) الآلية المرضية للوردية³³

الفصل الثالث: التظاهرات السريرية

الوردية هي مرض التهابي مزمن يؤثر بشكل رئيسي على الخدين ، الأنف، الذقن والجبهة.
تتظاهر الوردية سريريا ب: التوهج (الحمى العابرة)، حمى ثابتة ،توسع أوعية ،حطاطات ،بثرات ،تبدلات فيمية وقد يحدث أيضاً إصابة عينية.

3-1 التصنيف:

عام 2002 وضعت لجنة الخبراء التابعة للجمعية الوطنية للوردية
(NRS (National Rosacea Society نظاماً للمساعدة في توحيد طرق تشخيص الوردية وصنفت
الوردية لأربع أنماط فرعية :

النمط الأول: الحمى مع توسع الشعريات Erythematous–telangiectatic rosacea

النمط الثاني: الوردية الحطاطية البثرية papulopustular rosacea

النمط الثالث: الوردية الفيمية phymatous rosacea

النمط الرابع: الوردية العينية ocular rosacea¹⁵

3-2 المظاهر السريرية:

النمط الأول: الحمى مع توسع الشعريات Erythematous–telangiectatic
rosacea

يتميز هذا النمط بحدوث توهج على أرضية حمى وجهية ثابتة في مركز الوجه بالإضافة لتوسع
الشعريات الذي يشاهد عند معظم المرضى.³³

قد يترافق مع وذمة مركزية في الوجه ،حس حرق ووخز ،جفاف الجلد ووسوف.³⁴

يعاني المرضى من احمرار مستمر في الوجه تزداد شدته استجابة للمحفزات، مركز الوجه هو الموقع
النموذجي للحمى الثابتة لكن يمكن أن تتوضع على الوجه الوحشي للخدين ،الأذنين وأحياناً الوجه
الجانبى للعنق.

أما التوهج فهو احمرار مؤقت في مركز الوجه، قد ينتشر لكامل الوجه، الأذنين، العنق وأعلى الصدر وعادة يستمر ل 10 دقائق ، وإن التعرق ليس من سمات التوهج المصاحب للوردية.

قد لا يكون الاحمرار واضحاً عند ذوي البشرة الداكنة لكن يصفه المرضى بأنه إحساس مؤقت بالدفء أو حس الحرق في الوجه.

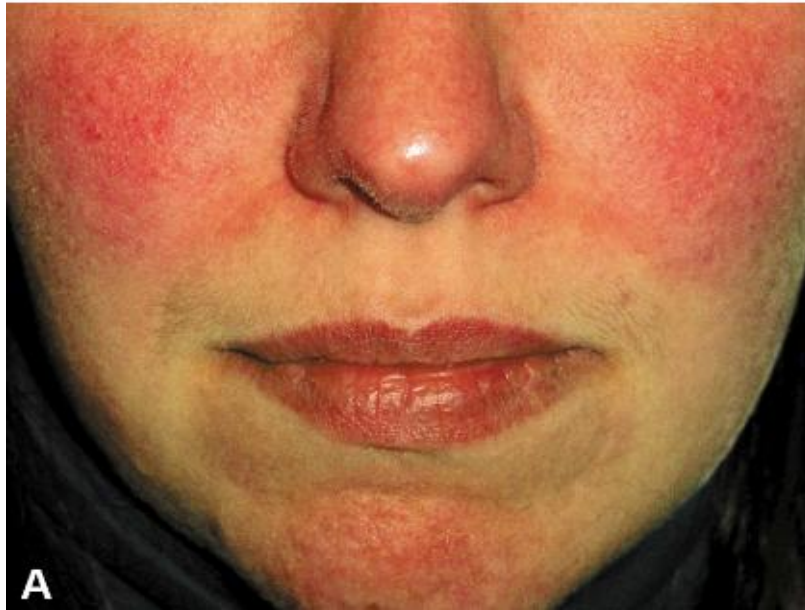
توسع الشعريات يكون سطحي ومرئي، تظهر كخطوط حمراء مقوسة في مركز الوجه، قد يصعب التمييز بينها وبين توسع الشعريات نتيجة الأذية السفعية.³⁵

تصنف شدة الأعراض في هذا النمط إلى ثلاث درجات:

الدرجة 1: حمى ثابتة خفيفة، توهج خفيف، أحياناً توسع شعريات.

الدرجة الثانية: حمى ثابتة متوسطة، توهج مزعج متكرر، توسع شعريات واضح.

الدرجة الثالثة: حمى ثابتة شديدة، توهج شديد ومتكرر، العديد من توسعات الشعريات البارزة.³⁶



الشكل (2) حمى وجهية مع توسع شعريات في النمط الأول للوردية³⁷

النمط الثاني: الوردية الحطاطية البثرية Papulopustular Rosacea

يتظاهر على شكل حطاطات حمامية و بثرات تتوضع بشكل رئيسي في الجزء المركزي من الوجه، في الحالات الشديدة تجتمع على شكل لويحات ، قد يوجد وذمة وجه خفيفة وتكون أكثر وضوحاً في الحالات الالتهابية الشديدة.

غالباً ما تكون الآفات في مراحل مختلفة من التطور، الآفات غير المعالجة تمر بفترات من الهجوم والتفاقم وتترجع عفوياً خلال عدة أسابيع.

تشفى الحطاطات والبثرات دون تندب لكن يمكن أن تترك حمى او فرط تصبغ تال للالتهاب عند ذوي البشرة الداكنة.³⁵



الشكل (3): الوردية الحطاطية البثرية³⁷

النمط الثالث: الوردية الفيمية Phymatous Rosacea

تتظاهر فيمة الأنف وهي النمط الأكثر شيوعاً للوردية الفيمية على شكل تسمك في الجلد والذي يؤثر بشكل أساسي على نهاية الأنف، مع عدم انتظام سطحه، توسع وتضخم في فوهات الأجرية، توسع الأوعية الدموية، عقيدات وتأخذ نهاية الأنف مظهر بصلي.

تصيب الفيمة الأنسجة الرخوة في الأنف مما يؤدي لخلل في بنية الأنف، انسداد مجرى الهواء، وتشوه الأنف في المراحل المتقدمة.

يمكن أن تحدث الفيمة في مناطق أخرى كالجبهة، الأذنين، والذقن لكنها غير شائعة.³⁸



الشكل (4): الوردية الفيمية⁹

النمط الرابع : الوردية العينية ocular rosacea

تحدث الإصابة العينية لدى 58% من مرضى الوردية، يبلغ معدل حدوث أذية قرنية 33% من الحالات، وقد تسبق المظاهر العينية المظاهر الجلدية في 20% من الحالات³⁹، علماً أن شدة الإصابة العينية غير مرتبطة بشدة المظاهر الجلدية.⁴⁰

عادة ما تكون المظاهر العينية ثنائية الجانب، لكن قد تكون أحادية في بعض الأحيان أو أنها تحدث بشكل متتال.⁴¹

يمكن أن تتطور الوردية العينية لدى ثلث المرضى إلى درجة تهدد القدرة الإبصارية.²⁰

أشيع المظاهر العينية تضم التهاب الملتحمة والتهاب حواف الأجفان المزمن، وخلل وظيفة غدد ميوميان، أما الاختلالات القرنية تتضمن الاستحداث الوعائي، تقرح، تندب ونادراً الانتقاب.¹⁴

يشكو المرضى من حكة، احمرار، رهاب الضوء، دماغ وانخفاض الحدة الإبصارية عند وجود إصابة في القرنية، علماً أن هذه الأعراض والعلامات العينية ليست نوعية للوردية.³⁴



الشكل (5): الوردية العينية⁹

3-3 العوامل المفاقمة للوردية :

يوجد العديد من العوامل التي تقاوم أعراض الوردية :تبدلات الحرارة ، الشدة النفسية والقلق،التمارين المجهدة، الأطعمة والمشروبات.

بعض هذه العوامل مثل الحرارة العالية تسبب توسع وعائي بشكل مباشر ، بينما عوامل أخرى تسبب تقاوم الحثية الالتهابية في الجلد عبر عدة آليات.

أما العوامل الغذائية المحفزة لأعراض الوردية تصنف لأربع فئات : عوامل متعلقة بالحرارة كالأطعمة والمشروبات الساخنة ،عوامل متعلقة بالكحول وتشمل النبيذ والمشروبات الكحولية القوية ،عوامل متعلقة بالكابسسين وهو موجود في بعض التوابل والفلفل (الحار والأحمر)، عوامل متعلقة بالسينامالدهيد وهو مركب يوجد في العديد من الأطعمة مثل الطماطم والحمضيات والقرفة والشوكولاتة.⁴²

أما التدخين والقهوة فقد ظهر أنها تقلل خطر الإصابة بالوردية، يعتقد أن ذلك يحدث بسبب التأثير المقبض للأوعية والمثبط للمناعة للتدخين، بشكل معاكس فإن هناك خطر أعلى للإصابة بالوردية عند المدخنين السابقين وذلك بسبب زوال هذا التأثير .

أما الكافئين والبولي فينول الموجودة في القهوة لها دور مقبض للأوعية ومضاد للأكسدة ،ومن

الآليات الأخرى أيضاً هي دور الكافئين المثبط للمناعة.³⁵

3-4 أنماط خاصة من الوردية:

الوردية الحبيبومية Granulomatous rosacea

على الرغم من أن الجمعية الوطنية للوردية قد اعتبرت سابقاً أن الوردية الحبيبومية أحد أنماط الوردية ، إلا أنها لم تذكر في تحديث تصنيف أنماط الوردية عام 2017.³⁷ تتميز بحطاطات أو عقيدات صلبة حمامية إلى صفراء-بنية وحيدة الشكل ، في حال كانت شديدة قد تسبب حدوث تندب.

معظم المرضى لا يكون لديهم حمى وجهية ثابتة أو توهج ، تتوضع الآفات حول العين وحول الفم ، وفي بعض الأحيان قد تحدث إصابة وحيدة الجانب.

سمي هذا النمط بالوردية الحبيبومية بسبب سيطرة التبدلات الحبيبومية بالخزعة النسيجية، فهي تسمية نسيجية وليست سريرية .

تبدي الخزعة النسيجية حبيومات بشرانية مجاورة للجريبات الشعرية ، يمكن مشاهدة تجبن في 10% من الحالات.⁴³



الشكل (6): الوردية الحبيبومية⁴⁴

الوردية الخاطفة Rosacea fulminans:

الوردية الخاطفة هي مرض التهابي وجهي شديد يصيب بصورة أساسية النساء الشابات،⁴⁵ لا تزال العلاقة بينه وبين الوردية غير محددة بدقة،⁴⁶ وهي حالة نادرة تتظاهر بتطور مفاجئ لعدد كبير من البثرات والعقيدات وتشكلات كيسية ، مع حمى منتشرة ووذمة في الجزء المركزي من الوجه والجبهة والذقن ، عادة لا توجد أعراض جهازية مرافقة.⁴⁷

قد تترافق الوردية الخاطفة مع الحمل ، أو الداء المعوي الالتهابي.⁴⁸



الشكل (7): الوردية الخاطفة⁴⁵

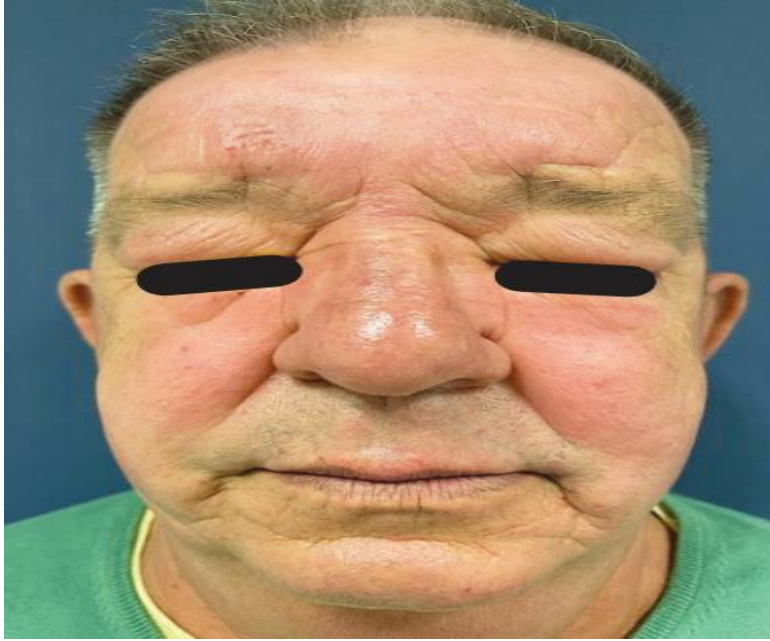
وذمة الوجه الصلبة (Morbihan's disease) Solid facial edema:

هي حالة نادرة قد تحدث كاختلاط للوردية بسبب الحثية الالتهابية المزمنة ، أو في سياق العد الشائع ، أو تحدث كمرض مستقل دون أن يكون لدى المرضى تاريخ مرضي لأي من الحالتين.

تتظاهر على شكل حمى مع وذمة صلبة غير انطباعية تؤثر على الثلث المتوسط والعلوي من الوجه ، تكون عادة ثنائية الجانب ومتناظرة وقد تؤدي لتشوه شديد بشكل الوجه.⁴⁹

يعتقد أنها تترافق مع تبدلات تليفية في الأوعية اللمفية في الوجه ، وخزعات الجلد على الرغم أنها غير مشخصة تظهر العديد من الموجودات مثل توسع الأوعية الدموية واللمفية ، تليف حول الجريبات ، رشاحة لمفاوية حول جريبة وزيادة في عدد الخلايا البدينة.⁵⁰

إحدى الفرضيات للآلية الإراضية هي أن النوبات المتكررة من تمدد الأوعية الدموية والالتهاب المزمن المرتبط بالوردية يمكن أن يؤدي في النهاية إلى التليف وتلف الأوعية الدموية والمفعية.⁵¹



الشكل (8) وذمة الوجه الصلابية⁵²

الفصل الرابع: التشخيص والتشخيص التفريقي

4-1 التشخيص:

إن الوردية مرض معقد قد يصعب تصنيف المرضى فيه إلى تحت نمط فرعي واحد حيث قد يكون لديهم تظاهرات لعدة أنماط معاً، أو تتطور الأعراض بين الأنماط الفرعية لذا فإن التصنيف الصارم للوردية لأنماط محددة قد يكون له العديد من المساوئ :يعيق تقييم شدة المظاهر السريرية ،لايغطي كافة المظاهر السريرية الموجودة وقد يؤثر سلباً على خطة العلاج .²⁴

لذا تم عام 2017 تطوير نظام حديث من قبل لجنة خبراء ROSCO (ROsacea COnsensus) لتشخيص الوردية يعتمد على النمط الظاهري PHYNOTYPE لكل مريض بدلاً من تصنيف المرضى ضمن فئات محددة والذي كان يتبع في النظام القديم الذي وضعته الجمعية الأمريكية للوردية ¹⁵NRS

يتطلب تشخيص الوردية : مظهر تشخيصي واحد أو 2 من المظاهر الكبرى أما المظاهر الثانوية فيمكن مشاهدتها مع كلا المجموعتين ¹⁵

المظاهر الصغرى (الثانوية) Minor Features	المظاهر الكبرى Major Features	المظاهر التشخيصية Diagnostic features
• حس حرق • حس وخز • وذمة • الجفاف	• التوهج • آفات حطاطية وبثرية • التوسعات الشعرية • التظاهرات العينية ووتضمن: 1. توسع أوعية حافة الجفن 2. التهاب الجفن 3. التهاب الصلبة/التهاب الملتحمة/التهاب القرنية	• حمى وجهية ثابتة • مركزية مع تفاقم دوري عند التعرض للمحفزات • التبدلات القيمية

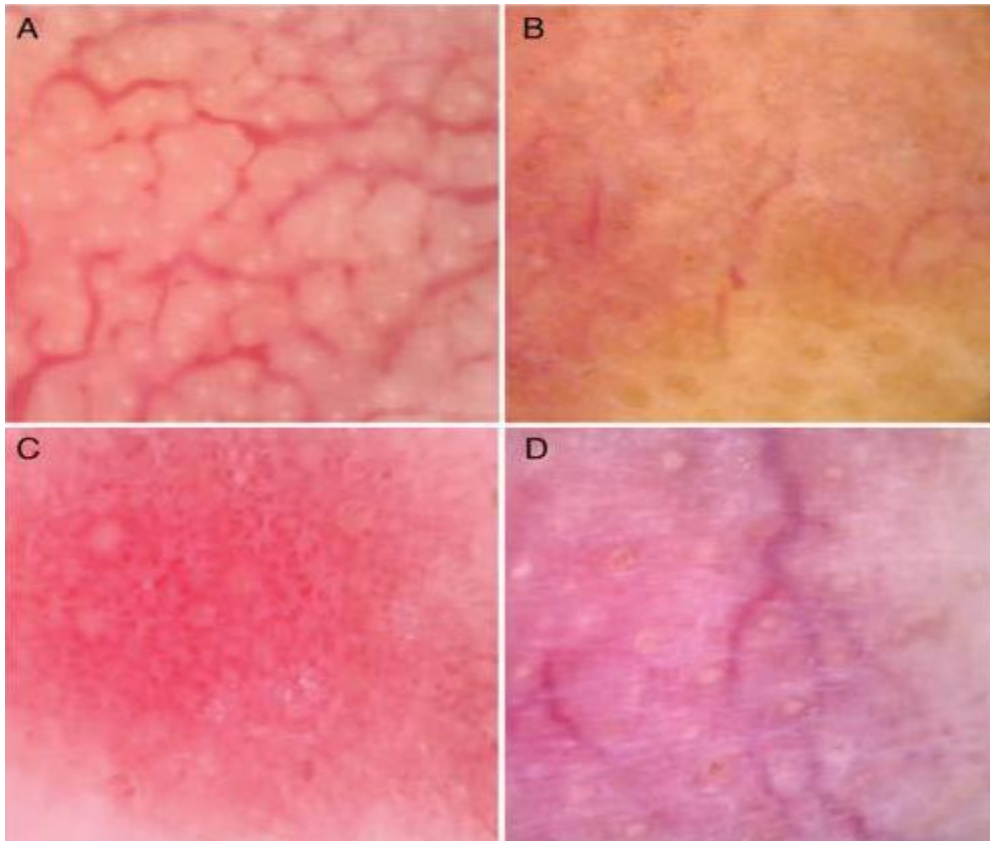
جدول (2): معايير تشخيص الوردية ¹⁵

4-2- دور الديرموسكوب:

إن تشخيص الوردية بشكل أساسي سريري، ويعد الديرموسكوب أداة تشخيصية مساعدة كما يمكن استخدامه في مراقبة الاستجابة العلاجية.

يبيد الديرموسكوب مظاهر مميزة لكل نمط من أنماط الوردية:

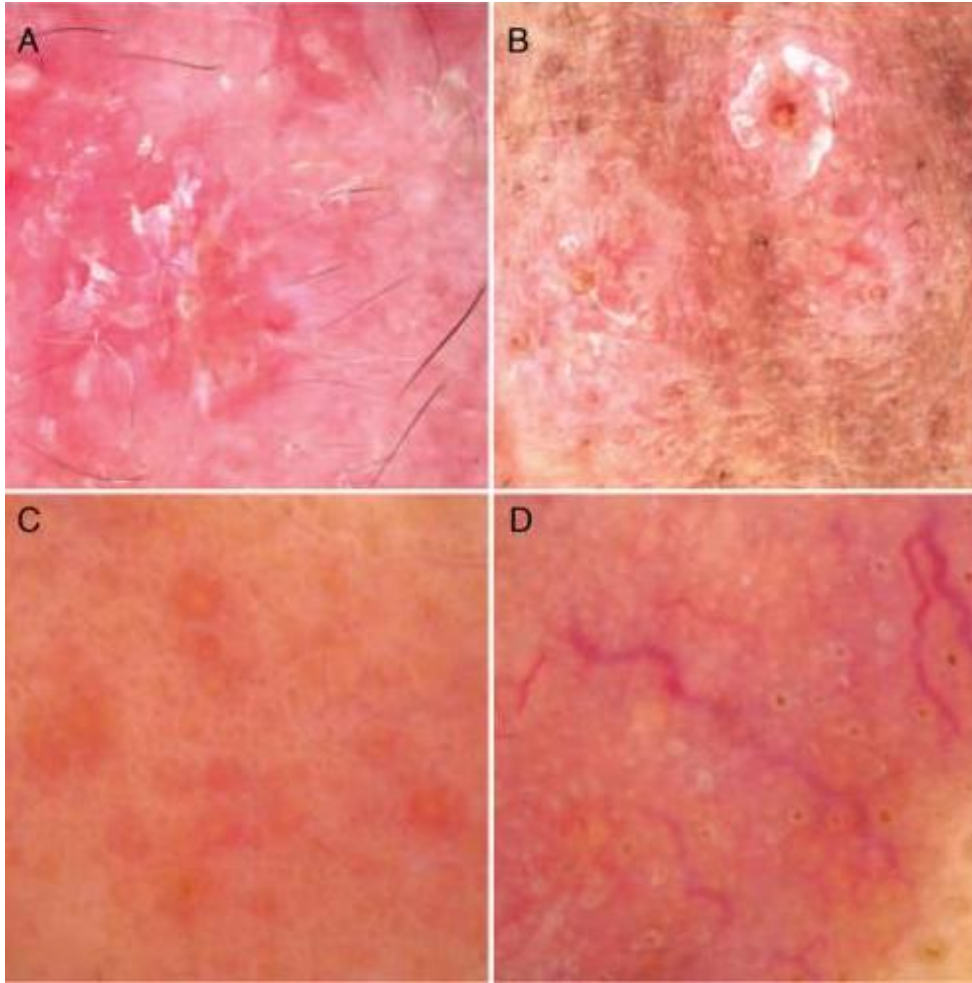
- النمط الأول: منطقة حمامية عديمة الشكل، أوعية دموية شبكية وخطية.
- النمط الثاني: منطقة حمامية عديمة الشكل، أوعية دموية شبكية وخطية، وسوف صفراء، سدادات جريبية و بثرات جريبية.
- النمط الثالث: منطقة برتقالية عديمة الشكل، أوعية دموية خطية ومتفرعة، لون أبيض حول الجريبات، خطوط بيضاء ومناطق برتقالية بؤرية.⁵³



الشكل (9) المظاهر الوعائية في الديرموسكوب عند مرضى الوردية⁵³

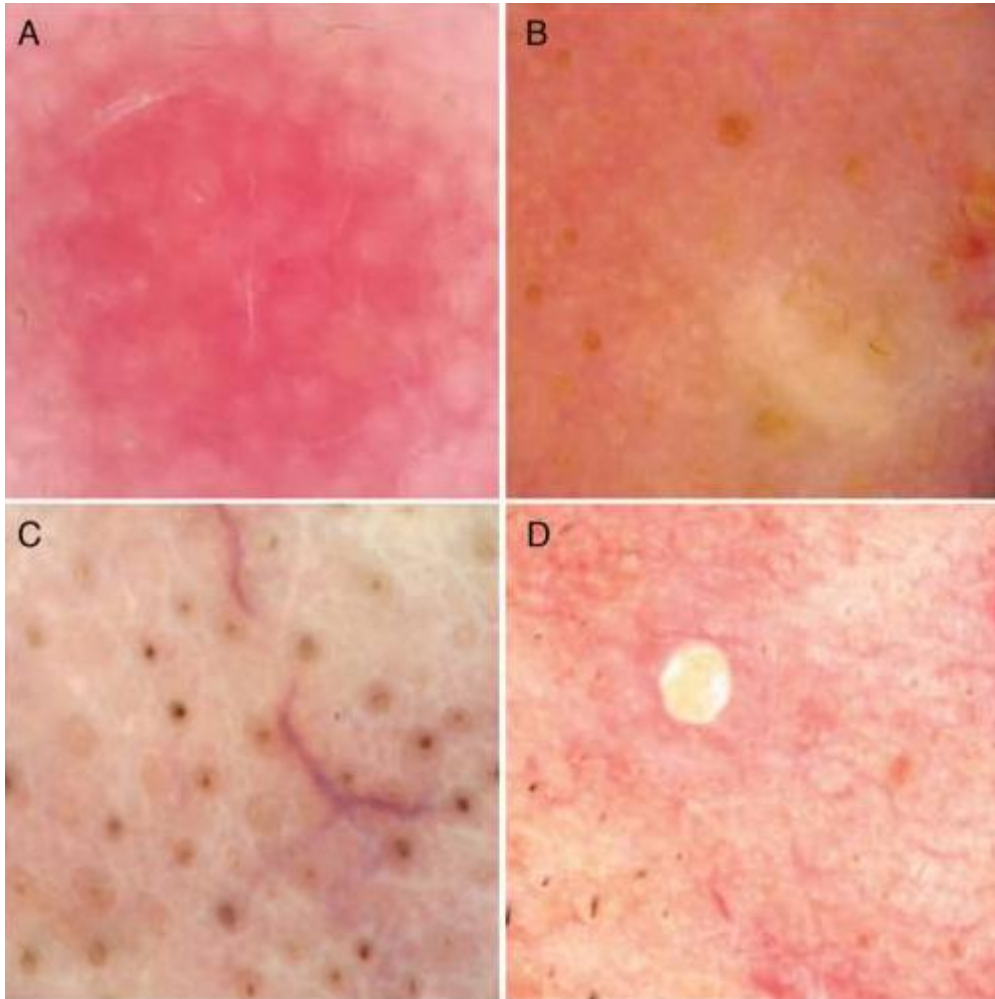
A أوعية دموية خطية مرتبة بشكل شبكة متعددة الأضلاع B أوعية خطية غير نوعية

C أوعية نقطية غير نوعية بتوزع غير متجانس D أوعية متفرعة



الشكل (10) الوسوف والمظاهر الجريبية في الديموسكوب عند مرضى الوردية⁵³

A. وسوف صفراء B. سدادات جريبية C. النقط الحمراء الجريبية D. اللون الأبيض
حول الجريبات



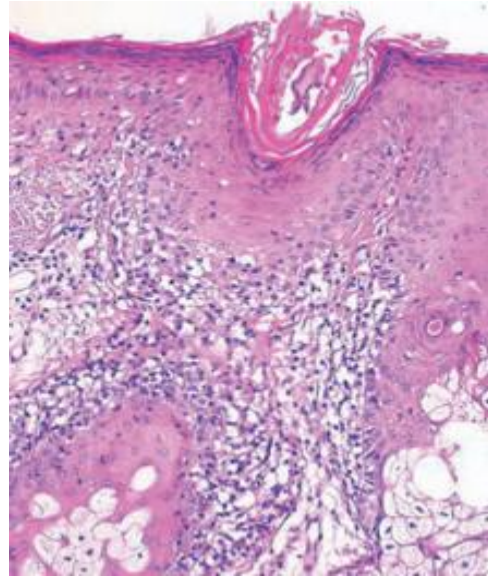
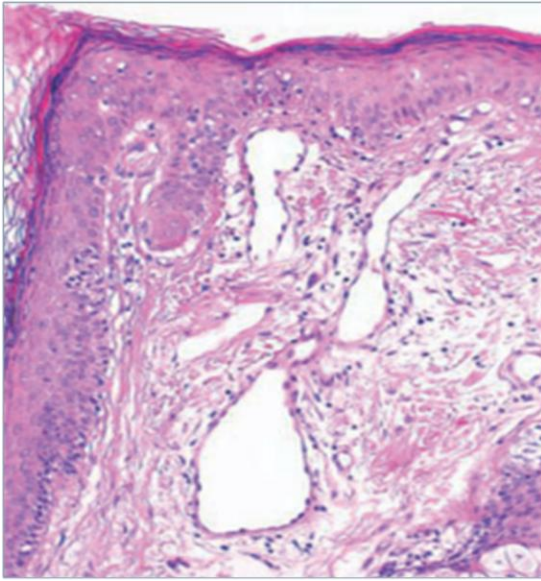
الشكل (11) مظاهر أخرى في الديرموسكوب عند مرضى الوردية⁵³

A مناطق برتقالية بؤرية عديمة الشكل B مناطق حمراء بؤرية عديمة الشكل

C خطوط بيضاء D بثرات جريبية

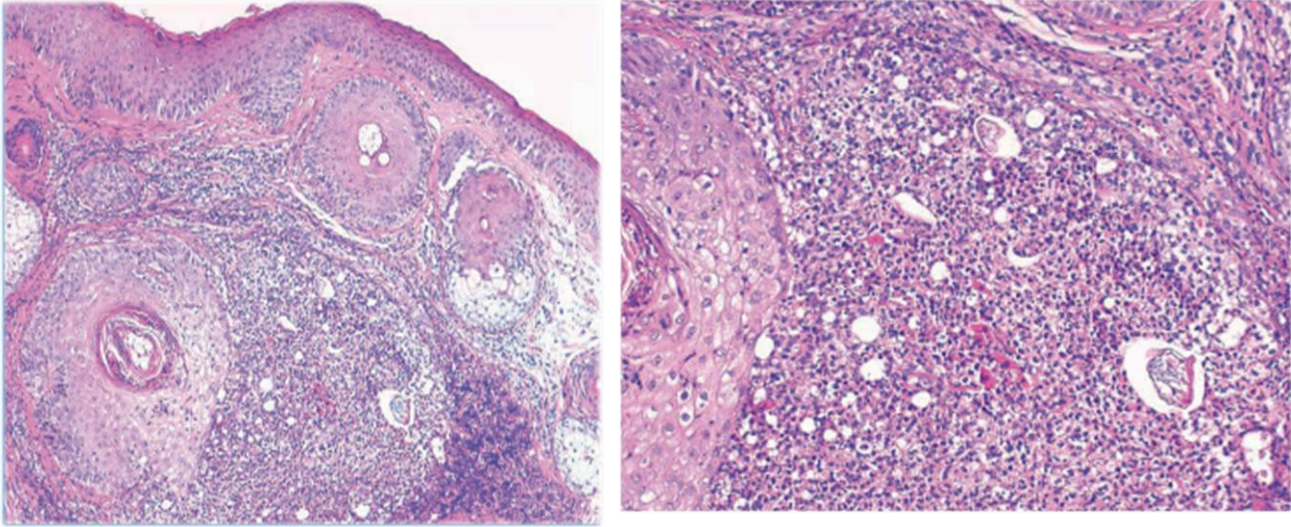
4-3- التشريح المرضي:

- التبدلات النسيجية في النمط الأول تكون خفيفة وتقتصر على توسع الأوعية الدموية ووذمة خفيفة.
- في الحطاطات والبثرات تبرز رشاحة التهابية من اللمفاويات والناسجات حول الأوعية الدموية والجريبات الشعرية.
- قد يشاهد فرط تصنع غدد زهمية مع غياب للآفات الزؤانية بشكل واضح.
- في الوردية الحبيبية يشاهد حبيبومات غير متجينة في الأدمة.
- أما التبدلات في النمط الفيمي تضم فرط تصنع غدد زهمية واضح، توسع الجريبات الشعرية، مع درجات متفاوتة من الرشاحة الالتهابية من اللمفاويات والناسجات.⁵⁴



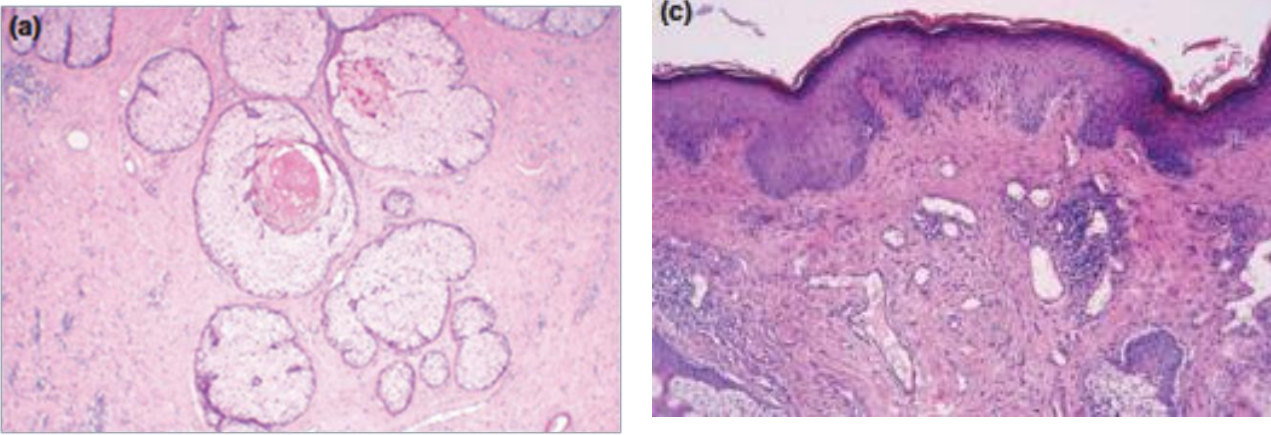
الشكل (12): التشريح المرضي لنمط الحمى مع توسع الأوعية: أوعية دموية متوسعة، وذمة، رشاحة

التهابية خفيفة.⁵⁵



الشكل (13) التشريح المرضي للنمط الحطاطي البثري: تجمع كثيف للعدلات حول الأجرية الشعرية، مع

وجود أجزاء من عث الدويدية الجريبية ضمن الرشاحة.⁵⁶



الشكل (14) التشريح المرضي للنمط الفيمي: تضخم الغدد الزهمية، تليف أدمي و توسع أوعية دموية⁵⁵

4-4 التشخيص التفريقي:

العديد من الأمراض الجلدية قد تبدي مظاهر سريرية شبيهة بالوردية

التشخيص التفريقي لنمط الحمى مع توسع الشعريات:

- الأذية السفعية **Actinic damage**: تتظاهر أيضاً على شكل توسع وعائي وحمى لكن تفضل التوضع المحيطي بدلاً من المركزي، تميل الحمى لأن تكون ثابتة أكثر وغير عابرة، بعض المرضى يكون لديهم كلا المرضين.
- الأكزيما المثية **Seborrheic dermatitis**: تترافق الحمى مع وسوف دهنية على الحواجب، الثلم الأنفي الشفوي، الثلم خلف الصيوان، والفروة، قد يكون لدى المرضى كلا المرضين.
- التقران الجريبي الأحمر **Keratosis pilaris rubra**: عادة تبدأ بسن البلوغ، حمى على الأجزاء الوحشية من الخدين مع حطاطات جريبية ناعمة.
- الذئبة الحمامية الجلدية الحادة **Acute cutaneous lupus erythematosus**: تتظاهر على شكل لويحات حمامية ودمية محددة أكثر وتعف عن الثلم الشفوي الأنفي، تغيب فيها الإصابة العينية والآفات الحطاطية البثرية، وتترافق مع أعراض وعلامات للذئبة الحمامية الجهازية في 75-80% من الحالات على الأقل.
- التهاب الجلد والعضلات **Dermatomyositis**: لون حمى بنفسجي يفضل منطقة الأجنان ومركز الوجه بما فيها الثلم الشفوي الأنفي، وذمة الأجنان واضحة.
- التوهج **Flushing** (مجهول السبب أو الثانوي): حمى متقطعة مع دفء بالجلد، التوهج لدى مرضى الوردية يكون عادة محدوداً في الوجه، يجب النظر في الأسباب الشائعة الأخرى للتوهج (انقطاع الطمث، اضطراب القلق) أو الأورام (متلازمة الكارسينويد-أدواء البديئات-ورم القواتم) عند وجود الأعراض في مناطق أخرى غير الوجه أو ظهور أعراض أخرى كالتعرق وتسرع القلب.⁵⁴



الشكل (16) تفران جريبي أحمر⁵⁸



الشكل (15) أكزيميا مثية⁵⁷



الشكل (18) التهاب الجلد والعضلات⁶⁰



الشكل (17) طفح الفراشة (ذئبة حادة)⁵⁹

التشخيص التفريقي للنمط الحطاطي البثري:

- **العد الشائع Acne vulgaris:** يبدأ بأعمار أصغر ، يوجد زؤان مفتوح ومغلق وكيسات ، وقد يترافق مع إصابة بالجزء العلوي من الجذع.
- **الوردية المحرّضة بالستيروئيدات القشرية Steroid induced rosacea:** حطاطات وبثرات ، حمامى وأحياناً تبدلات ضمورية وتوسع شعريات نتيجة التطبيق طويل الأمد للستيروئيدات القشرية الموضعية.
- **التهاب جلد حول الفوهات Periorificial dermatitis:** بثرات وحطاطات ناعمة وحيدة الشكل ، بالإضافة لبقع ولويحات رقيقة بعضها وسفي ، تميل للتوضع حول الفم وأحياناً حول الأنف والحاج ، مع قصة استخدام ستيروئيدات موضعية أو انشاقية.
- **داء الدويدية Demodex:** يضم التهاب الأجرية بعث الدويدية والنخالية الجريبية ، المرضى عادة مثبطين مناعياً ، تضم الإصابة الوجه خاصة الأنف وأعلى الصدر ، يستجيب على العلاج بالبيرمثرين الموضعي مع أو بدون الإيفرمكتين أو الميترونيدازول الفموي.
- **النخالية الجريبية Pityriasis folliculorum:** يحدث عند النساء الشابات نتيجة قلة غسل الوجه بالمياه مع استخدام المستحضرات التجميلية والكريمات المرطبة ، سطح الجلد يبدو خشن مع وسوف بيضاء (frosty) على أرضية حمامية باهتة ، بالإضافة لحطاطات وبثرات غير محددة بالجزء المركزي للوجه ، عند أخذ كشافة من الآفات وفحصها تحت المجهر يظهر أعداد من عث الدويدية الجريبية الحية والميتة.
- **التهاب الأجرية بعث الدويدية Demodex folliculitis:** حطاطات جريبية وبثرات على الوجه (خاصة الأنف) والعنق ، قد تكون على أرضية حمامية منتشرة ، تظهر كشافة الجلد أعداد كبيرة من عث الدويدية.
- **السعفة المستترة Tenia incognita:** يمكن أن تقلد الوردية خاصة إذا تم استخدام استخدام الستيروئيدات القشرية الموضعية ، الفحص ب koh يساعد بوضع التشخيص.
- **الداء الموسيني الجربي Follicular mucinosis:** يتظاهر بالعديد من الحطاطات الحمامية لكن لا توجد بثرات ، قد تترافق بلويحات حمامية وخاصة.
- **الاندفاع الحطاطي البثري التال للعلاج بمثبطات EGFR:** يحدث عند 90% من المرضى المعالجين ، بداية مفاجئة ، قد تمتد للفروة ، العنق والجذع .⁵⁴



الشكل (20) التهاب جلد حول الفوهات⁵⁴



الشكل (19) عد شائع⁶¹



الشكل (22) سفعة وجه⁶³



الشكل (21) داء موسيني جريبي⁶²

التشخيص التفريقي للنمط الفيمي :

- الذأب الشرثي **Lupus pernio**: لويحة بنفسجية مرتشحة على الجزء القاصي من الأنف.
- الذئبة الحمامية القرصية **Descoid lupus erythematosus**: حمى ، وسوف وسدادات جريبية مع ميل للتندب.
- الذأب الشائع **Lupus vulgaris**: لويحة حمامية-بنية تصيب بشكل أساسي الأنف ، الخدين و شحمة الأذن ،تميل للتندب المركزي مع امتداد الآفة.
- الأورام **Tumor**: السرطانة قاعدية الخلايا ،لمفوما ،والنقائل الجلدية (أنف المهرج).⁵⁴



الشكل (24) ذأب شرثي⁶⁵



الشكل (23) ذأب شائع⁶⁴

التشخيص التفريقي للوردية العينية:

- الأكزيما المئية **Seborreheic dermatitis**
- الوردية العينية المحرصة بالأدوية **Drug-induced ocular rosacea**: القطرات العينية المستخدمة في علاج أمراض العين الأخرى كالزرق.⁵⁴

الفصل الخامس: العلاج

إن الآلية الإمراضية للوردية معقدة بشدة لذلك فإن الخيارات العلاجية أظهرت نتائج متفاوتة في ضبط الأعراض.

وإن تثقيف المريض ،تأسيس روتين متكامل للعناية بالبشرة ، العلاجات الدوائية الموضعية والجهازية، والعلاجات المعتمدة على الليزر تشكل حجر الأساس في تدبير الوردية والسيطرة على الهجمات، وغالباً ما يكون الجمع بين الخيارات العلاجية مطلوباً بهدف التحكم بالأعراض والعلامات المختلفة للوردية.⁶⁶

5-1 تثقيف المرضى والعناية بالبشرة:

إن تثقيف المرضى حول مرض الوردية يعد أمراً ضرورياً وذلك بشرح طبيعة المرض المزمنة وصعوبة الوصول للشفاء الكامل، مع إمكانية السيطرة على الأعراض بشكل فعال بوجود العديد من الخيارات العلاجية.

ينصح المرضى بتجنب العوامل المحفزة للتوسع الوعائي والتوهج مثل تبدلات درجات الحرارة ،التعرض للأشعة فوق البنفسجية، الأطعمة الحارة ،المشروبات الساخنة ،المشروبات الكحولية بالإضافة للتمارين المجهدة و الشدة النفسية.⁶⁷

ويوصى باستخدام الواقيات الشمسية واسعة الطيف التي تؤمن الحماية من الـUVA&UVB ذات عامل حماية متوسط (SPF 20-30) إلى عال (SPF+50)، وأن يستخدم الواقي الشمسي بشكل يومي فقط على مدار العام حتى في أشهر الشتاء، كذلك يوصى باستخدام القبعات والنظارات الشمسية.⁶⁸

تفضل الواقيات الشمسية الفيزيائية التي تحتوي على أكسيد الزنك أو ثاني أكسيد التيتانيوم، بالإضافة إلى السيليكونات مثل الديميتيكون أو السيكلوميثيكون على الواقيات الكيميائية.⁶⁹

يؤكد روتين العناية بالبشرة الذي اقترحه ROSCO على ضرورة الاستخدام المتكرر للمرطبات التي تؤمن إصلاح وظيفة الحاجز الجلدي المتضرر عند مرضى الوردية، كما تعزز ترطيب البشرة وتقلل احتمال تهيجها، مما يساعد في تقليل المظهر الجاف للجلد وتحسن نعومته ومرونته.⁷⁰

أما تنظيف البشرة يجب أن يتم بلطف لتجنب التخریش وفرط تحفيز الدورة الدموية للجلد، وذلك باستخدام المياه الفاترة والترطيب اللطيف على الوجه عند تجفيفه، واستخدام المنظفات الصناعية (SYNDETS)

والتي تملك درجة حموضة (PH) قريبة من PH البشرة الطبيعية، وتجنب المنظفات الشائعة التي تحوي على مواد مهيجة مثل كبريتات لوريل الصوديوم.

عند استخدام منظفات البشرة التي تتطلب الغسل يمكن أن يسبب الماء زوال كمية من عوامل الترطيب الطبيعية للجلد مثل الأحماض الأمينية ، الغليسرين واليوريا حيث يصف المرضى شعوراً مزعجاً بالجفاف والشدة عند استخدامها، لذا يمكن الحفاظ على هذه المواد المرطبة باستخدام السوائل المنظفة (ماء المسيلار) التي لا تتطلب الغسل بالماء بعد تطبيقها.

كما يوصى المرضى بتجنب فرك الجلد ، استخدام المناشف الخشنة ، التقشير الفيزيائي أو الكيميائي ، المواد المخرشة والمواد التي تسبب تحفيز الدورة الدموية مثل الكحول ، الزيوت المعدنية ، المينتول والكافور بالإضافة للعطور والمواد الحافظة.⁶⁸

ينصح كذلك بإزالة المستحضرات التجميلية باستخدام المنظفات قليلة الرغوة والخالية من الدهون والمذيبات المتطايرة مثل الكحول والتي تسبب تفاقم الاحمرار وتسيئاً للحاجز الجلدي، ثم بعد انتهاء التنظيف يوصى بتطبيق المياه الحرارية على الوجه بسبب تأثيرها المهدئ للبشرة.⁷¹

يمكن للمرضى الذين يعانون من تهيج الجلد وإحساس بالحرارة في الوجه استخدام المياه الحرارية عدة مرات في اليوم حيث يعطي تطبيقها شعوراً بالبرودة والانتعاش نتيجة تبريدها السريع بالإضافة لذلك أظهرت الدراسات أنها تملك تأثيراً مضاداً للالتهاب ومضاداً لتشكل الأوعية الدموية بالإضافة لدورها المهدئ مما يساهم بتحسين نوعية الحياة عند مرضى الوردية، قد يعود هذا التأثير إلى المكونات المعدنية وبعض المكونات الميكروبية للمياه الحرارية.⁶⁸

نتيجة الأثر النفسي للحمى الدائمة على مرضى الوردية يمكن اللجوء لتغطية اللون الحمامي باستخدام المستحضرات التجميلية ذات اللون الأخضر ثم يطبق فوقها المستحضرات التي بلون الجلد ، والتي يجب أن تكون خالية من العطور وغير مخرشة .⁷¹

5-2- علاج النمط الأول (الحمى مع توسع الأوعية):

قد يكون تدبير الحالات الخفيفة ممكناً عبر تجنب العوامل المحرصة للأعراض وتعديل نمط الحياة، في حال لم يتم الوصول لتحسن مُرضي يمكن اللجوء للعلاجات الموضعية والجهازية.⁷²

إن الحمى الثابتة والتوهج ترتبط بشكل كبير بخلل التنظيم العصبي الوعائي، لذلك الأدوية المستهدفة لعلاج هذا النمط تركز على أحداث تقبض وعائي وتنشيط العديد من الببتيدات الفعالة وعائياً²²

العلاجات الدوائية الموضعية لهذا النمط والحاصلة على موافقة ال FDA تضم طرطرات البريمونيدين 0.33% (وهو مشابه ألفا2)، والأوكسيميتازولين هيدروكلورايد 1% (وهو مشابه ألفا1).⁷³

من الخيارات العلاجية لهذا النمط لكنها غير حاصلة على موافقة ال FDA التيمولول مالياً 0.5% الموضعي وهو حاصر بيتا غير انتقائي أظهر فعالية في علاج نمط الحمى والتوسع الوعائي في الوردية حيث أدى لتحسن التوهج والحمى في العديد من الدراسات.⁷⁴

البريمونيدين الموضعي Topical Brimonidine:

إن جيل البريمونيدين 0.33% هو أول العلاجات التي تم إثبات فعاليتها في علاج الحمى الثابتة عند مرضى الوردية .

بسبب تأثير البريمونيدين المقبض للأوعية فهو لا يساهم فقط في تخفيف الحمى بل يساهم أيضاً في تحسين توسع الشعريات ، بالإضافة لخصائصه المضادة للالتهاب.

يتم تطبيق جيل البريمونيدين عادة كل 12 ساعة ، ويتميز بسرعة في التأثير ، وفعالية مستمرة مع مرور الوقت.

معظم التأثيرات الجانبية الناجمة عن العلاج كانت خفيفة وعابرة وأشيعها تفاقم الحمى، بالإضافة لاحمرار الجلد المحيط بمنطقة تطبيق الجيل.

بالإضافة لهذه التأثيرات قد يسبب البريمونيدين ابيضاض الجلد مكان التطبيق بسبب تأثيره المقبض للأوعية، كما أظهرت الدراسات السريرية تطور حمى ارتدادية عند بعض المرضى.

لكن نظراً لأن الآثار الجانبية خفيفة فقد ثبت أمانه وفعاليتها للاستخدام طويل الأمد حتى عند مشاركته مع الأدوية الأخرى المستخدمة في علاج الوردية.⁶⁸

حاصرات بيتا Beta blockers:

تستخدم حاصرات بيتا الفموية مثل البروبانولول و الكارفيديلول في علاج ارتفاع الضغط الشرياني ، تسرع القلب ، والداء القلبي الإكليلي.

في الوردية يمكن استخدام حاصرات بيتا الجهازية كعلاج غير مصرح به OFF-LABEL حيث تقلل من حدوث التوهج عن طريق تثبيط تفعيل مستقبلات بيتا الأدرينالية في العضلات الملساء الوعائية مما يؤدي لتقبض الأوعية الدموية ، كما تساهم في تخفيف القلق وتسرع القلب للذان يساهمان في تفاقم التوهج.⁶⁸

في تجربة عشوائية محكمة تفوق الكارفيديلول على البريمونيدين في علاج توسع الشعريات الدموية والحمى الوجهية عند مرضى الوردية.

على الرغم من أن حاصرات بيتا توفر خيارات علاجية بديلة للوردية إلا أنه يجب توخي الحذر بشأن التأثيرات الجانبية الشائعة التي تشمل بطئ القلب ، هبوط الضغط ، التشنج القضيبي والدوخة.²²

علاجات أخرى:

من العلاجات الحديثة ترانكزاميك أسيد 10% الموضعي ففي دراسة أجريت على عدد من المرضى تم فيها تطبيقه موضعياً مع أو بدون الوخز بالإبر الدقيقة أظهر فعالية وتحسن ملحوظ في أعراض النمط الأول من الوردية في كلا الطريقتين مع فعالية أعلى عند استخدام الوخز بالإبر الدقيقة، كذلك أظهرت دراسة أخرى أن الحقن ضمن الأدمة للترانكزاميك أسيد يشكل طريقة بديلة فعالة وواحدة.⁷⁵

هناك العديد من العلاجات الحديثة التي تهدف إلى تقليل الخلل الوعائي الناجم عن الببتيدات العصبية مثل الباروكسيتين ، السوماتريبتان ، ذيفان المطثية الوشيكية والأضداد وحيدة النسيلة تجاه CGRP لكنها لاتزال تحتاج المزيد من التجارب السريرية الأكثر شمولاً لدراسة الآثار الجانبية لهذه الأدوية والتحقق من فعاليتها.

أدى العلاج بالباروكسيتين وهو مثبط قوي لإعادة قبط السيروتونين (HT-5) إلى تحسن في مشعر CEA والتوهج وشعور الحرق في تجربة عشوائية مزدوجة التعمية ومضبوطة بشاهد عند مجموعة من مرضى الوردية.

أما السوماتريبتان فهو يعمل على تثبيط زوال تحبب الخلايا البدينة ويقلل مستويات الببتيد العصبي PACP الذي يتهم بإحداث التوهج والوذمة عند مرضى الوردية، أشار تقرير حالة أن السوماتريبتان الفموي عالج بنجاح مريضاً يعاني من الوردية الشديدة .

الأضداد وحيدة النسيلة تجاه CGRP استخدمت بشكل أساسي في علاج الصداع النصفي ، يعمل CGRP كبتيد عصبي فعال وعائياً يسبب توسع الأوعية الدموية ويحفز الاستجابة الالتهابية، تم إجراء سلسلة دراسات استكشافية مقارنة شملت 13 مريض يعانون من الوردية والصداع النصفي تم علاجهم بهذه الأضداد ،معظم المرضى أظهروا تحسناً واضحاً لكن لاتزال التجارب السريرية العشوائية واسعة النطاق ضرورية لتأكيد فعاليتها.²²

حقن ذيفان المطثية الوشيكية أظهر فائدة في تحسن الحمى والتوهج عند مرضى الوردية ، لكن لايزال يحتاج المزيد من الدراسات لتأكيد الفعالية وتحديد نظام الجرعة الأمثل ومعدل التكرار.⁷⁶

الليزر والعلاج المعتمد على الضوء :

إن الليزر والعلاجات المعتمد على الضوء أظهرت فعالية في علاج المظاهر الوعائية في الوردية مثل التوهج ، الحمى والتوسع الوعائي، ويشمل ذلك الليزر الصباغي النابض (PDL) ، ليزر فوسفات التيتانيوم والبوتاسيوم (KTP) وليزر النيوديميوم :إيتريوم ألومينيوم غارنيت (ND:YAG)بالإضافة إلى الضوء النابض المكثف (IPL).⁶⁹

أكثر هذه الأجهزة استخداماً في تدبير النمط الأول من الوردية هي ليزر PDL بالإضافة للـ IPL.⁷⁷

يستهدف الليزر الصباغي النابض PDL الهيموغلوبين في الأوعية الدموية الجلدية مما يؤدي لتسخين جدر الأوعية الدموية مسبباً تخرب الخلايا البطانية الوعائية وتشكيل خثرات ضمن اللمعة و انسدادها، استخدم في علاج الكثير من الآفات الوعائية كالورم الوعائي الطفلي والوحمات الكرزية والتوسع الوعائي.⁷⁸

أظهر الـ PDL فعالية في تدبير الوردية مع شذوذات وعائية حيث أدى لنتائج متوسطة إلى ممتازة مع تراجع بالمظاهر الوعائية بنسبة تصل حتى 85%. بالإضافة لتراجع الحمى والتوهج وتوسع الشعريات أدى العلاج بليزر الـ PDL لتراجع المظاهر الثانوية للوردية مثل حس الحرق ، الوخز ،الوذمة والحكة.⁷⁷

الضوء النابض المكثف IPL هو حزمة ضوئية غير متماسكة في مجال واسع للأطوال الموجية ،أظهر فعالية كعلاج مفرد أو بالاشتراك مع طرق أخرى لعلاج التوهج، توسع الشعريات والحمى الثابتة.

كذلك ليزر فوسفات التيتانيوم والبوتاسيوم KTP يعد فعالاً جداً في علاج الأوعية الدموية المتوسعة لدى مرضى الوردية ، حيث يستهدف بشكل أساسي الأوعية الدموية السطحية مما يقلل من الإنزعاج واحتمال حدوث فرط تصبغ تالي .

أما ليزر ND:YAG فعلى الرغم من عدم شيوع استخدامه في الوردية إلا أنه ظهر كعلاج آمن وفعال لمرضى الوردية الحممية مع توسع الأوعية ، يؤدي الطول الموجي الطويل (1064nm) إلى اختراق أعمق للنسج مما يجله مناسباً في علاج الأوعية الكبيرة والعميقة.⁶⁹

الأوكسيميتازولين الموضعي Topical Oxymetazoline

الأوكسيميتازولين هو شاد لمستقبلات $\alpha 1$ الأدرينالية وله تأثير مقبض للأوعية الدموية الصغيرة في الجلد⁷⁹

إن شادات مستقبلات α الأدرينالية استخدمت بشكل أساسي في علاج الاحتقان، بسبب التأثير المقبض للأوعية والخصائص المضادة للالتهاب فإن التطبيق الموضعي لها أنقص بشكل واضح وفعال الوذمة والحمى بالأغشية المخاطية.⁸⁰

تمت الموافقة على استخدام الأوكسيميتازولين كمضاد احتقان على شكل بخاخ أنفي عام 1964 وتم اعتماده كدواء لا يتطلب وصفة طبية عام 1976.

أول استخدام للأوكسيميتازولين لعلاج الحمى الثابتة في الوردية كان عام 2007 حيث تم تطبيق محلول أوكسيميتازولين 0.05% مرة واحدة يوميا عند مريضين لديهما وردية حممية مع توسع أوعية، أظهرت النتائج تحسن كبير بالحمى ،حس الحرق والوخز والتوهج الدوري واستمر أثر العلاج خلال زيارات متابعة المرضى والتي كانت بعد 8 و 17 شهر من بدء العلاج ، لم يعاني المرضى من أي آثار ضارة أو عودة للأعراض خلال هذه الفترة بناء على هذه النتائج تم دراسة استخدام الأوكسيميتازولين لعلاج الحمى الوجهية الثابتة المرتبطة بالوردية.⁸¹

تم تقييم الحرائك الدوائية للدواء بدراسة سريرية من المرحلة الثانية phase II متعددة المراكز لتحديد الجرعة المثالية تضمنت مرضى مصابين بحمى متوسطة لشديدة مرتبطة بالوردية حيث تلقى المشاركون كريم أوكسيميتازولين بتركيز 0.5% 1% 1.5% أو دواء وهمي لمدة 28 يوماً.

كانت متوسطات التراكيز البلازمية القصوى متقاربة في جميع المجموعات ، وظل التعرض الجهازي للدواء منخفضاً وازداد بشكل متناسب تقريباً مع زيادة الجرعة، بالإضافة لذلك تراوح العمر النصفى للدواء بين 18 ل 28 ساعة بين المجموعات مما يظهر مدة تأثير طويلة، تشير هذه النتائج إلى أن العلاج بالأوكسيميتازولين قد يكون متوافقاً مع الاستخدام طويل الأمد.⁷⁹

عام 2017 تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء على استخدام كريم أوكسيميتازولين هيدروكلورايد 1% (Rhofade, Allergan) كعلاج للحمى الوجهية الثابتة في الوردية⁸²

يتوافر الأوكسيميتازولين في الولايات المتحدة الأمريكية على شكل بخاخات أنفية بتركيز 0.05%، قطرات عينية بتركيز 0.025% بالإضافة لكريم أوكسيميتازولين بتركيز 1%.

بناءً على التجارب السريرية أظهر كريم أوكسيميتازولين 1% تحملاً جيداً، حدثت أكزيما في موضع التطبيق عند 2% من المرضى ، بينما تفاقم الآفات الالتهابية ، الحكة ، والألم مكان التطبيق حدثت عند 1% أو أقل من المرضى بعد 4 أسابيع من بدء العلاج.

كما أظهرت الدراسات أن معدل حدوث الآثار الجانبية أقل من جيل طرطرات البريمونيدين 0.33%، حيث لم تظهر التقارير حدوث حمى ارتدادية (وهو عودة الاحمرار بشكل أشد مما كان عليه عند إيقاف العلاج) أو نوبات توهج متقطعة أو حدوث شحوب واضح بالجلد موضع التطبيق مع العلاج بالأوكسيميتازولين حيث تعد هذه الآثار الجانبية من عيوب البريمونيدين.

إن التأثير الجهازي للأوكسيميتازولين الموضعي غير معروف بشكل دقيق ،لكن يجب استخدامه بحذر عند مرضى ارتفاع الضغط غير المضبوط أو مرضى هبوط الضغط ،على الرغم من ذلك لم يتم تسجيل تأثير على ارتفاع أو انخفاض الضغط عند استخدامه مما يشير إلى أن هذا الخطر نادر الحدوث عملياً، كذلك يوصى بالحذر عند استخدامه مع مثبطات ال MAO .⁸³

التيمولول الموضعي Topical timolol

التيمولول هو حاصر غير انتقائي لمستقبلات بيتا الأدرينالية، يسبب حدوث تقبض وعائي، تحفيز الموت الخلوي، تثبيط عوامل النمو الوعائية مثل VEGF بالإضافة لتثبيط الوسائط الالتهابية.⁷¹

استخدم التيمولول بشكل أساسي لعلاج الزرق، وقد توسع استخدامه في مجال الأمراض الجلدية على الرغم من أن هذه الاستخدامات لاتزال غير حاصلة على موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية FDA، يعد الورم الوعائي الطفلي أكثر الاستخدامات شيوعاً، بالإضافة لذلك جرت دراسات لاستخدامه في علاج الحبيوم المقيح، ساركوما كابوزي، متلازمة الصنف الأحمر، وظهر دوره أيضاً في التئام الجروح المزمنة و جروح العمليات الجراحية، وبعض حالات العد الشائع والوردية، لكن لايزال هناك حاجة للمزيد من الدراسات السريرية لتأكيد السلامة والفعالية بالمقارنة مع العلاجات التقليدية المتعارف عليها.⁸⁴

بسبب خصائصه المقبضة للأوعية، ولدوره الواعد في علاج الجروح المزمنة واستعادة وظيفة الحاجز الجلدي تم اقتراح استخدامه في علاج نمط الحمى والتوسع الوعائي في الوردية.⁸⁵

بالإضافة لدوره المقبض للأوعية أظهر التيمولول فعالية في تقليل مستويات العوامل المحفزة للاستحداث الوعائي مثل VEGF وبعض الوسائط الالتهابية مثل MMP2 و MMP9.⁸⁶

كما أنه يمارس تأثيراً على هجرة الخلايا الكيراتينية وإعادة التطهرن reepithelization، وعلى تشكل الجسيمات الصفائحية lamellar body، مما يساهم في استعادة وظيفة حاجز الجلد وتحسن الوردية.⁸⁷ في دراسة أجريت على عدد من المرضى الذين خضعوا لعلاج ندبات العد الشائع بليزر ثاني أوكسيد الكربون الكاشط ثم تم تطبيق محلول تيمولول الموضعي 0.5% مدة 7 أيام أظهرت النتائج أن التيمولول يحسن وظيفة حاجز الجلد ويعزز إعادة التطهرن دون الإبلاغ عن أي تأثيرات جانبية.⁸⁸

أظهر التيمولول مآليات نتائج أولية ممتازة في علاج الورم الوعائي الطفلي، كما أظهرت دراسات فعالية حاصرات بيتا الجهازية غير الانتقائية في علاج النمط الأول من الوردية، بناءً على هذه النتائج تم اجراء دراسات للتحقق من فعالية التيمولول مآليات في علاج الحمى الوجهية في الوردية.

في دراسة أجريت على عدد من المرضى وجد أن التيمولول مآليات 0.5% كان فعالاً في تقليل الحمى والتوهج عند مرضى الوردية.

بشكل عام فإن التيمولول الموضعي جيد التحمل ، والامتصاص الجهازى محدود، تم الإبلاغ عن ملف سلامة التيمولول الموضعي على الرغم من إمكانية اكتشاف كمية قليلة منه في مصل المرضى الذين عولجوا من أورام وعائية دموية ولم تُسجل أي آثار جانبية جهازية حتى عند تطبيقها على المناطق المتقرحة.⁸⁹ العديد من حالات الأكزيما التماسية التخريشية تم تسجيلها بعد التطبيق الموضعي للتيمولول.⁸⁴

لا يزال يتطلب العلاج بالتيمولول مآليات لمرضى الوردية المزيد من الدراسات المستقبلية التي تشمل أعداد أكبر من المرضى وإجراء المتابعة لفترة زمنية أطول.⁸⁵

تعد سهولة الوصول للدواء، والتكلفة المقبولة، وطريقة التطبيق البسيطة بالإضافة لانخفاض معدل حدوث التفاعلات الدوائية من المزايا الرئيسية للتيمولول.⁷⁴

3-5 علاج النمط الحطاطي البثري:

الخط الأول: يضم العلاجات الموضعية إيفيرمكتين ، ميترونيدازول ، أزيليك أسيد.

العلاجات الأخرى المتوفرة والتي يمكن استخدامها صوديوم سلفاسيتاميد 10% وكبريت 5%، رغوة المينوسايكلين، والبنزويل بيروكسайд المحفظ .

يجب استمرار العلاج مدة 8-12 أسبوع ثم إعادة التقييم ، يؤدي الجمع بين الإيفرمكتين والبريمونيدين إلى تقليل الاحمرار والآفات الالتهابية بشكل أكبر، لا يعد كريم كليندامايسين فعالاً في علاج الحطاطات والبثور عند مرضى الوردية.

الخط الثانى: يتم مشاركة العلاج الموضعي مع العلاج الجهازى ، ويعد الدوكسيسيسكلين 40 مغ مرة يومياً العلاج الجهازى الوحيد المثبت في علاج الوردية الحطاطية البثرية، يعزز الجمع بين الايفرمكتين الموضعي والدوكسيسيسكلين من التحسن السريري.

ووجدت إحدى الدراسات أن فعالية الدوكسيسيسكلين 100 مغ بنفس فعالية جرعة ال 40 مغ مع آثار جانبية أكثر خاصة الأعراض الهضمية، مع ذلك فإن تجربة العديد من الأطباء تشير إلى أن جرعة 100 مغ هي أكثر فعالية.

يمكن أيضاً اقتراح العلاج بالمينوسايكلين 100 مغ مرة يومياً ، تم تسجيل تأثيرات جانبية نادرة لكنها خطيرة مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي ، الذئبة الحمامية الدوائية ، بالإضافة لفرط التصبغ عند الاستخدام طويل الأمد.

في حال عدم تحمل التيتراسيكلينات فقد ثبت أن الأزيثرومايسين فعال في علاج الحطاطات والبثرات عند مرضى الوردية.

الخط الثالث : يعد الإيزوتريتينوين فعالاً في علاج الحالات الشديدة والناكسة من الوردية الحطاطية البثرية ، لتجنب تفاقم الأعراض العينية يجب استخدام أقل جرعة فعالة ممكنة.³⁵

4-5 علاج النمط الفيمي:

هناك أدلة قوية على أن الجرعة المنخفضة من الإيزوتريتينوين لها تأثير مفيد في المراحل المبكرة وذلك بسبب تأثيره المضاد للالتهاب والمثبط للغدد الزهمية ، يمكن البدء فيه قبل إجراءات الليزر والجراحة لانقاص الحجم وتقليل الالتهاب.

غالباً يوصى بإيقافه قبل الجراحة بسبب تأثيره المثبط لالتئام الجروح على الرغم من عدم وجود دراسات كافية تؤكد أن ذلك ينطبق أيضاً على الجرعات المنخفضة من الإيزوتريتينوين.

نادراً ما يتم استخدام الدابسون في تدبير هذه الحالة.

الإجراءات الجراحية المستخدمة في تدبير النمط الفيمي تضم الاستئصال باستخدام المشروط ،التخثير الكهربائي ، كشط الجلد الجراحي، ليزر ثاني أوكسيد الكربون CO2 و Er:yag .

الاستئصال الجراحي التقليدي والقطع يستخدم كطريقة سريعة في الفيمة الكبيرة لكن مع معدل نزف عالٍ، خطر النزف يكون أقل باستخدام التخثير الكهربائي مع معدل أعلى لحدوث أذية نسيجية عميقة.

يمكن استخدام كشط الجلد الجراحي في الحالات الخفيفة أو الشديدة ،من الخيارات الجيدة أيضاً ليزر ثاني أوكسيد الكربون CO2 الذي يترافق مع معدل نزف منخفض.⁹⁰

5-5- علاج النمط العيني:

الخط الأول: العناية اليومية بنظافة الجفن قد تكون مفيدة ، حيث يمكن استخدام بضع قطرات من شامبو أطفال مخفف في كوب ماء دافئ ثم باستخدام قطعة قطن تنظيف حواف الأجفان عند المرضى الذين لديهم التهاب أجفان ، كذلك يساعد استخدام الكمادات الدافئة في إزالة سدادات غدد ميوميان.

الدموع الصناعية تفيد في تدبير جفاف العين، كذلك مكملات الأوميغا3 تحسن من وظيفة الغدد الدمعية.

الخط الثان : بالإضافة للإجراءات السابقة ،إن استخدام مستحلب السيكلوسبورين العيني يفيد في تدبير الأعراض.

تشمل الخيارات الأخرى للسيطرة على التهاب و البكتيريا :تطبيق الفوسيديك أسيد الموضعي ، الأزيثرومايسين ،تاكلورييموس ، إيفرمكتين ،والميترونيدازول على حواف الجفن.

الخط الثالث: عند عدم الاستجابة على الخطوط العلاجية السابقة أو وجود إصابة عينية متوسطة لشديدة يجب اللجوء للعلاج الجهازي و إحالة المرضى إلى أخصائي عينية.

الدوكسياسيكلين 40 مغ أو 100 مغ أظهر فائدة في علاج الأعراض العينية ،الخيارات الأخرى تشمل الأزيثرومايسين ، أو المينوسايكلين.

يجب الإحالة الفورية إلى أخصائي عينية عند حدوث تقرح قرنية أو ألم مفاجئ ، أو حدوث أعراض عينية عند الأطفال.

أظهر العلاج بالليزر وال IPL فائدة في تدبير توسع الشعيرات الدموية وخلل وظيفة غدد ميوميان.³⁵

5-6 حالات خاصة:

الوردية الحبيبية:

لا يوجد علاج معياري محدد للوردية الحبيبية ، وركزت الجهود العلاجية على استخدام علاجات الساركويد والوردية الحطاطية البثرية وهما الحالتان الأكثر تشابهاً مع الوردية الحبيبية.

تعد التيتراسيكلينات الخيار العلاجي الأول حيث أن لها تأثير يمنع تشكل الحبيومات .

العلاجات الأخرى تضم حمض الأزلنيك ، البنزويل بيروكساييد ، الميترونيدازول الموضعي ، الستيروئيدات الموضعية ، الستيروئيدات الجهازية والإيريثرومايسين الجهازية .

هناك تقرير لاستخدام البيموكلوريموس 1% مع فائدة عالية .

للحالات المقاومة الإيزوتريتينوين بجرعة 0.7 مغ/كغ لمدة 6 أشهر أظهر بعض التحسن السريري دون نكس، هناك أدلة محدودة حول فائدة الليزر والليزر الكاشطة في تدبير الوردية الحبيبية.⁹¹

الوردية الخاطفة:

إن العلاج المبكر هو أمر ضروري لمنع التندب ،ظهر العلاج المشترك بالستيروئيدات القشرية الجهازية والإيزوتريتينوين أنه العلاج الأكثر فعالية.

خلال الحمل يُقترح استخدام العلاج المشترك بين الصادات الجهازية كالماكروليدات والستيروئيدات القشرية الجهازية حيث أن العلاج بالصادات لوحدها غير كافٍ.³⁵

وذمة الوجه الصلبة:

لا يوجد علاج مثبت من قبل ال FDA في تدبير هذه الحالة ،تعد معدلات المناعة مثل الإيزوتريتينوين والدابسون أو العلاج المشترك للدوكسيسايكلين والبريدنزلون من العلاجات التي تمت تجربتها لكن لاتزال الفائدة العلاجية غير واضحة.⁷³

الباب الثالث: الدراسة العملية

الفصل الأول: المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة.

مجموعة الدراسة:

مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي ممن تتحقق لديهم معايير الدخول للدراسة.

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي ،دمشق، سوريا.

الفترة الزمنية:

تمتد هذه الدراسة على مدى عام 2024.

أهداف الدراسة:

- المقارنة بين فعالية كل من الأوكسيميتازولين والتيمولول في علاج الحمى الوجهية الثابتة في الوردية.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن كلا العلاجين .
- مقارنة نسبة الاستجابة لكلا العلاجين تبعاً لبعض المتغيرات مثل شدة الحمى حسب مشعري CEA&PSA والآثار الجانبية لكلا العلاجين.

معايير القبول في الدراسة:

- ✓ مرضى الحمى الوجهية الثابتة في الوردية درجة 3 و 4 .
- ✓ البالغين فوق 18 سنة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ✗ وجود أي آفة جلدية في منطقة العلاج وأي مظهر يؤثر على تقييم الحمى.
- ✗ وجود حساسية للأوكسيميتازولين أو التيمولول.
- ✗ الحمل والإرضاع.
- ✗ وردية مع آفات التهابية.

خطة البحث:

- في الزيارة الأولى سيتم اطلاع المريض على الدراسة والتأكد من توافر شروط الدخول في الدراسة وغياب شروط الاستبعاد بعد أخذ قصة سريرية مفصلة ثم تقييم درجة الحمى وفق مشعري CEA&PSA وإجراء تصوير فوتوغرافي للآفات بعد أخذ موافقة المريض.

CEA(Clinical Erythema Assessment) وهو مشعر لتقييم الحمى من قبل الطبيب و

PSA(patient self-assessment) وهو مشعر تقييم الحمى من قبل المريض

الدرجة	CEA	PSA
0 صاف CLEAR	بشرة صافية بدون أي علامات للحمى	صاف من أي حمى غير مرغوبة
1 تقريبا صاف ALMOST CLEAR	صاف تقريبا مع إحمرار طفيف	صاف تقريبا من الاحمرار غير المرغوب
2 خفيف MILD	حمى خفيفة	الحمى إلى حد ما أكثر مما أفضل
3 متوسط MODERATE	حمى متوسطة	الحمى أكثر مما أفضل
4 شديد SEVERE	حمى شديدة	الحمى غير مقبولة تماما

تم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائياً:

- **المجموعة الأولى:** 20 مريض المرضى ذوي العدد الفردي تم تطبيق محلول تيمولول 0.5% مرة مساءً وتطبيق

واقى شمسي قبل التعرض للشمس بربع ساعة مدة 8 أسابيع.

- **المجموعة الثانية:** 20 مريض المرضى ذوي العدد الزوجي تم تطبيق محلول أوكسيميتازولين 1% مرة مساءً

وتطبيق واق شمسي قبل التعرض للشمس بربع ساعة مدة 8 أسابيع.

- تم متابعة المرضى كل أسبوعين حتى انتهاء الفترة العلاجية التي استمرت 8 أسابيع، حيث في كل زيارة تم

تقييم شدة الحمى وفق مشعري CEA&PSA وسؤال المريض عن الآثار الجانبية الملاحظة أثناء العلاج.

- **الفعالية العلاجية (نجاح العلاج)** تم تقييمها في الأسبوع 8 حيث تم تعريفها بأنها تمثل تحسن الحمى بمقدار

درجة واحدة على الأقل.

كما تم تقييم درجات التحسن في الحمى في الأسبوع 8 كما يلي:

تحسن ممتاز: تحسن 3-4 درجات

تحسن جيد: تحسن درجتين

تحسن متوسط: تحسن درجة

عدم تحسن الحمى

- كما تم دراسة النكس حيث تم تعريفه على أنه تفاقم الحمى بمقدار درجة واحدة أو أكثر بعد 8 أسابيع من

نجاح العلاج.

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

التحليل الإحصائي للبيانات:

✓ تم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس

الدراسة بواسطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.

✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.

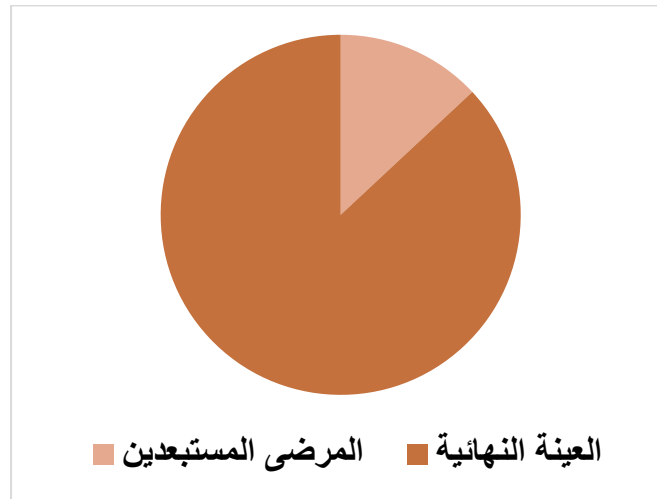
✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية

عند $P \leq 0.05$.

✓ وتمت مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1- وصف العينة المدروسة:

شملت الدراسة 46 مريضاً ممن حققوا معايير الدخول ، تم استبعاد 6 مرضى بنسبة 13% بسبب فقدان التواصل معهم، لم يتم استبعاد أي مريض نتيجة الآثار الجانبية للعلاجين.
أصبحت العينة المعتمدة 40 مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدراسة.

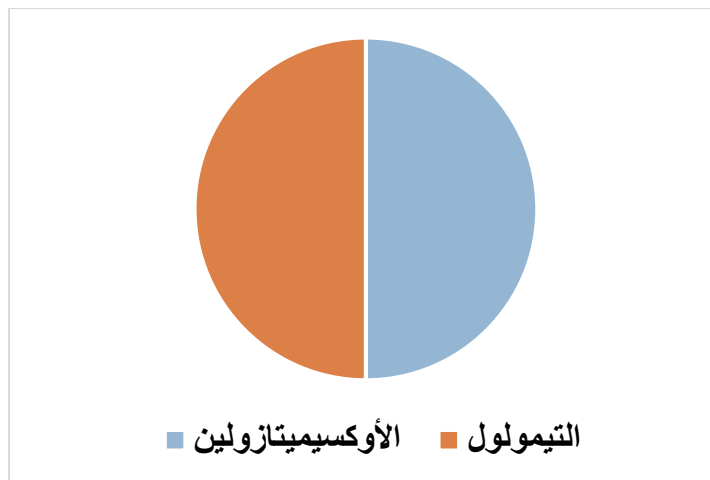


المخطط البياني (1) العينة المدروسة

2- توزيع العينة حسب المجموعات:

شملت العينة النهائية 40 مريضاً، كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- مجموعة الأوكسيميتازولين: شملت 20 مريضاً بنسبة 50%.
- مجموعة التيمولول: شملت 20 مريضاً بنسبة 50%.



المخطط البياني (2) توزيع العينة حسب المجموعات

3- توزيع العينة حسب الجنس:

شملت العينة 40 مريضاً، منهم 7 ذكور بنسبة 17.5%، و 33 أنثى بنسبة 82.5%، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

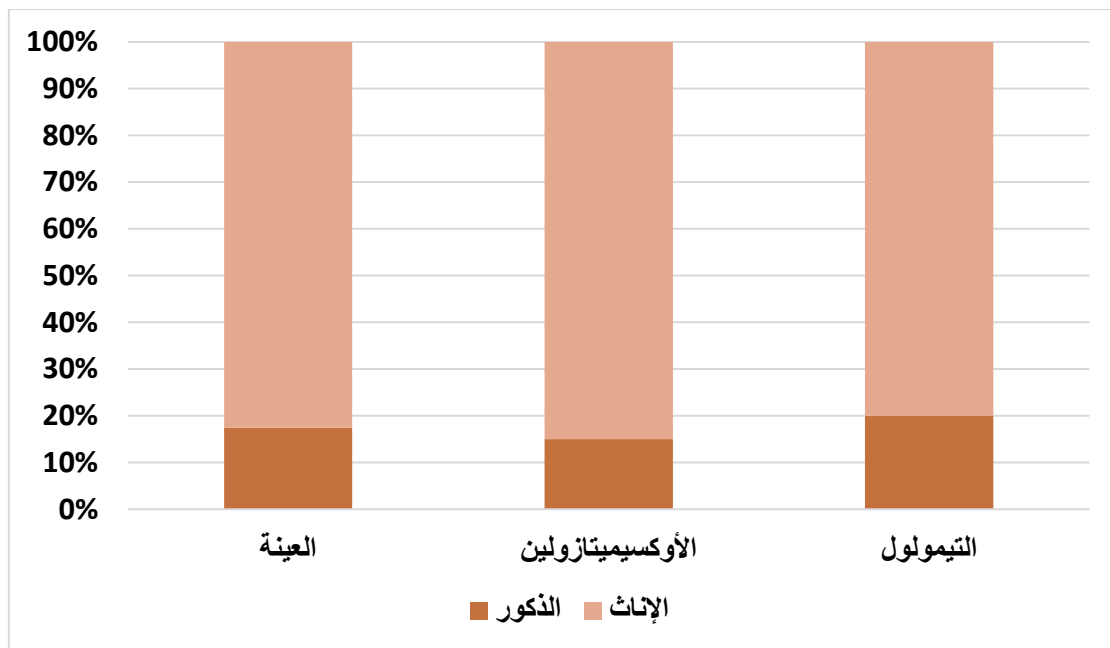
- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** شملت 20 مريضاً منهم 3 ذكور بنسبة 15%، و 17 أنثى بنسبة 85%
- **مجموعة التيمولول:** شملت 20 مريضاً منهم 4 ذكور بنسبة 20%، و 16 أنثى بنسبة 80%

عند إجراء اختبار Chi-square لمقارنة توزيع الجنس حسب المجموعتين كانت قيمة $X^2 = 0.918$ وقيمة P Value = 0.417 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث الجنس

يبين الجدول رقم (3) توزيع المرضى حسب الجنس مع النسب المئوية، يتضح من الجدول أن أغلب المرضى كانوا إناثاً وكما يمكن رؤية التوزيع حسب الجنس في المخطط رقم (3)

الجدول (3) توزيع العينة حسب الجنس

العينة	الأوكسيميتازولين	التيمولول	
الذكور	3 (15%)	4 (20%)	7 (17.5%)
الإناث	17 (85%)	16 (80%)	33 (82.5%)
X^2	0.918		
P Value	0.417		



المخطط البياني (3) توزيع العينة حسب الجنس

4- توزيع العينة حسب العمر:

كان متوسط العمر في العينة 39.6 سنة، والانحراف المعياري 6.71، وتراوحت القيم بين 19-68 سنة، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كان متوسط العمر 37.3 سنة، والانحراف المعياري 5.81، وتراوحت القيم بين 19-64 سنة

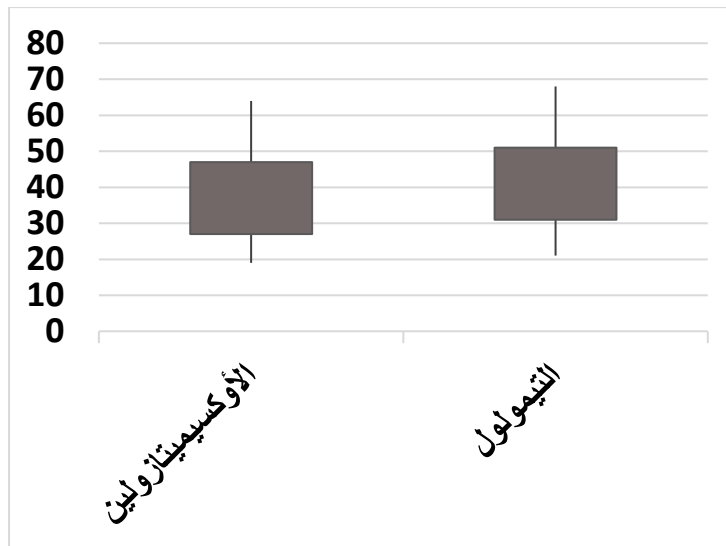
▪ **مجموعة التيمولول:** كان متوسط العمر 41.9 سنة، والانحراف المعياري 7.22، وتراوحت القيم بين 21-68 سنة

عند إجراء اختبار Shapiro-Wilk كان توزيع الأعمار معيارياً parametric لذلك تم استخدام اختبار Independent Student-T test لدراسة الفرق بين متوسطي المجموعتين

عند إجراء اختبار Independent Student T test لمقارنة متوسط العمر بين المجموعتين كانت قيمة T = 0.918 وقيمة P Value = 0.516 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث العمر

الجدول (4) توزيع العينة حسب العمر

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
41.9	37.3	Mean
7.22	5.81	Standard Deviation
21-68	19-64	Range
0.918		Student-T Test
0.516		P Value



المخطط البياني (4) توزيع العينة حسب العمر

5- توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA قبل العلاج:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

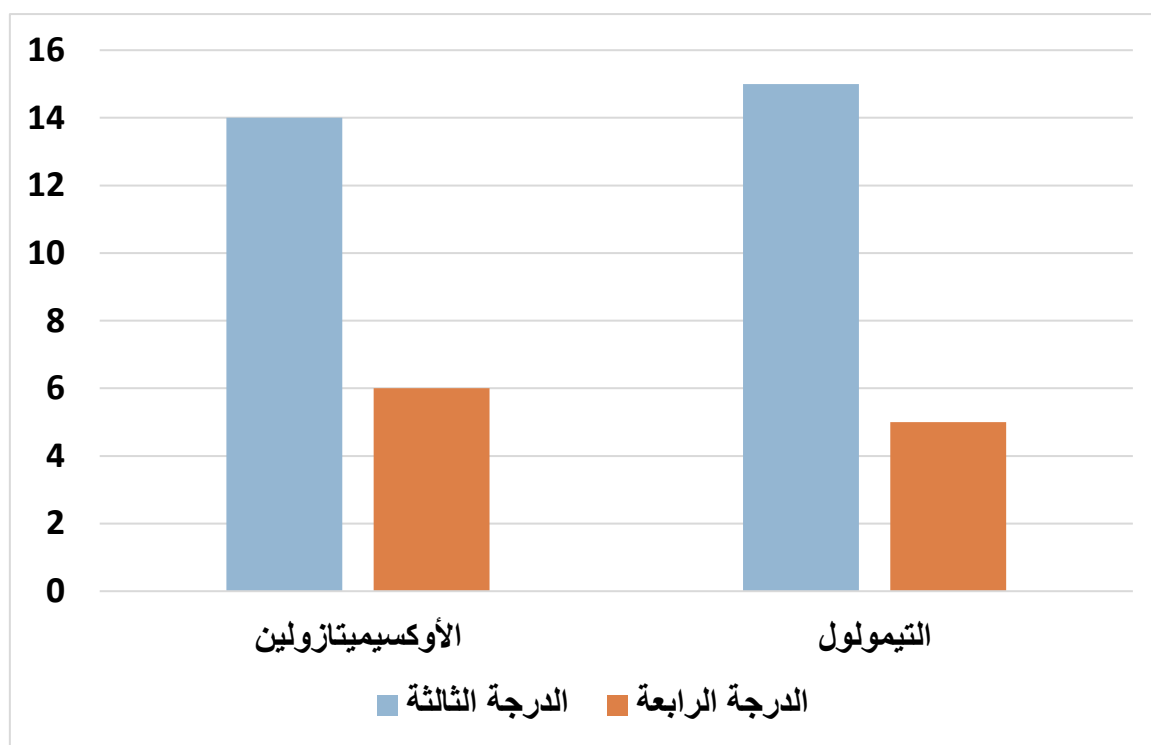
▪ مجموعة الأوكسيميتازولين: كانت نسبة الدرجة الثالثة 70% (14 مريضاً) والدرجة الرابعة 30% (6 مريضاً)

▪ مجموعة التيمولول: كانت نسبة الدرجة الثالثة 75% (15 مريضاً) والدرجة الرابعة 25% (5 مريضاً)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=0.409$ وكانت قيمة $P\text{ Value} = 0.522$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA قبل العلاج

الجدول (5) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA قبل العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
15 (75%)	14 (70%)	الدرجة الثالثة
5 (25%)	6 (30%)	الدرجة الرابعة
0.409		X^2
0.522		P Value



المخطط البياني (5) توزع العينة حسب درجات مشعر CEA قبل العلاج

6- توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد أسبوعين من العلاج:

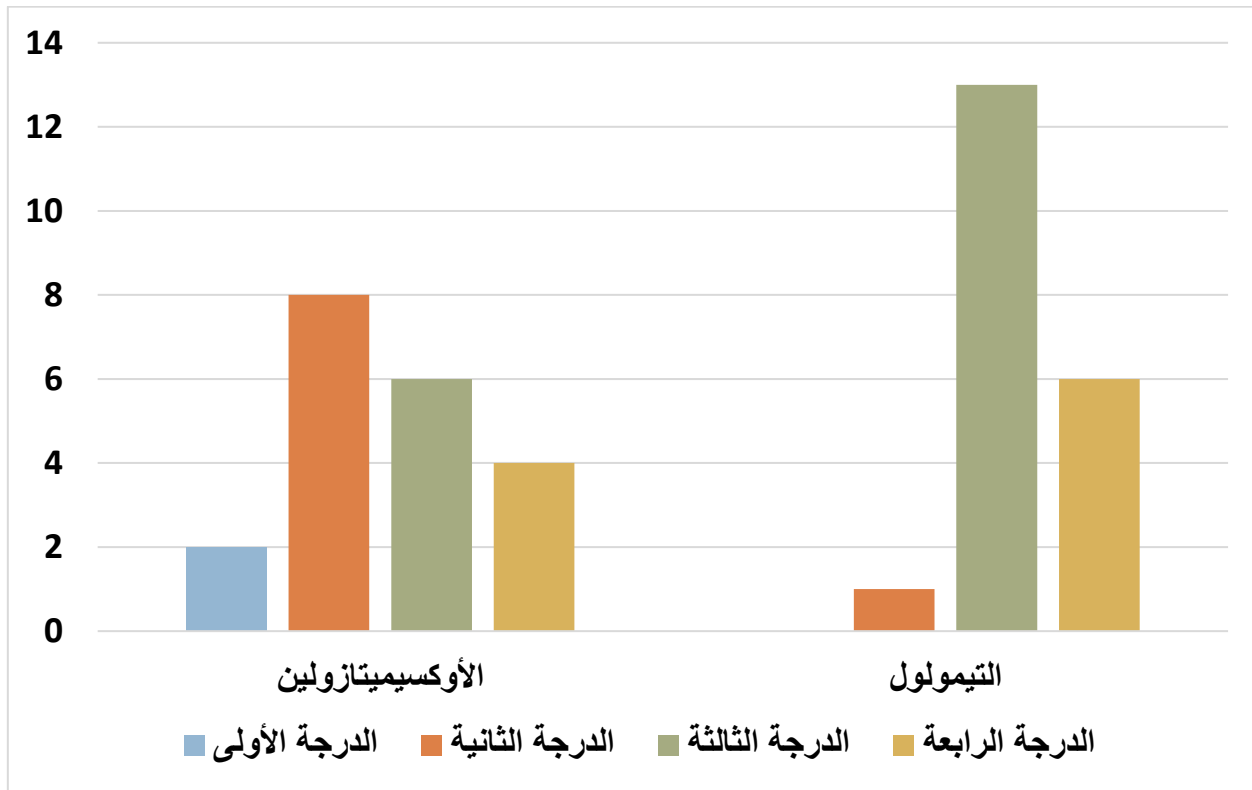
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة الدرجة الأولى 10% (مريضين)، والدرجة الثانية 40% (8 مرضى)، والدرجة الثالثة 30% (6 مرضى)، والدرجة الرابعة 20% (4 مرضى)
- **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة الدرجة الثانية 5% (مريض)، والدرجة الثالثة 65% (13 مريضاً)، والدرجة الرابعة 30% (6 مرضى)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=10.342$ وكانت قيمة P Value = 0.0056 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد أسبوعين من العلاج.

الجدول (6) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد أسبوعين من العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
0	2 (10%)	الدرجة الأولى
1 (5%)	8 (40%)	الدرجة الثانية
13 (65%)	6 (30%)	الدرجة الثالثة
6 (30%)	4 (20%)	الدرجة الرابعة
10.342		X^2
0.0056		P Value



المخطط البياني (6) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد أسبوعين من العلاج

7- توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 4 أسابيع من العلاج:

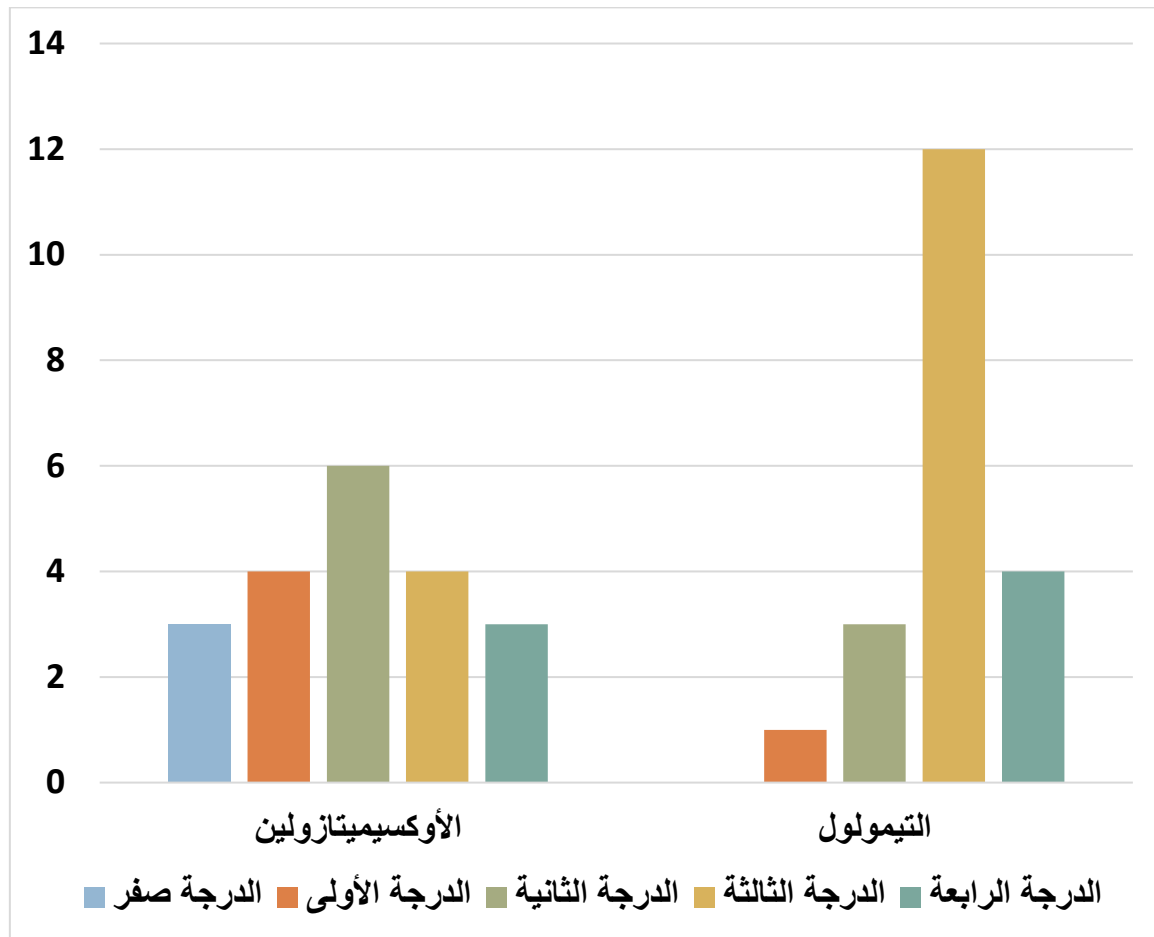
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- مجموعة الأوكسيميتازولين: كانت نسبة الدرجة صفر 15% (3 مريض)، والدرجة الأولى 20% (4 مريض)، والدرجة الثانية 30% (6 مريض)، والدرجة الثالثة 20% (4 مريض)، والدرجة الرابعة 15% (3 مريض)
- مجموعة التيمولول: كانت نسبة الدرجة الأولى 5% (مريض)، والدرجة الثانية 15% (3 مريض)، والدرجة الثالثة 60% (12 مريضاً)، والدرجة الرابعة 20% (4 مريض)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=9.642$ وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.021$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 4 أسابيع من العلاج .

الجدول (7) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 4 أسابيع من العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
0	3 (15%)	الدرجة صفر
1 (5%)	4 (20%)	الدرجة الأولى
3 (15%)	6 (30%)	الدرجة الثانية
12 (60%)	4 (20%)	الدرجة الثالثة
4 (20%)	3 (15%)	الدرجة الرابعة
9.642		X^2
0.021		P Value



المخطط البياني (7) توزع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 4 أسابيع من العلاج

8- توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 6 أسابيع من العلاج:

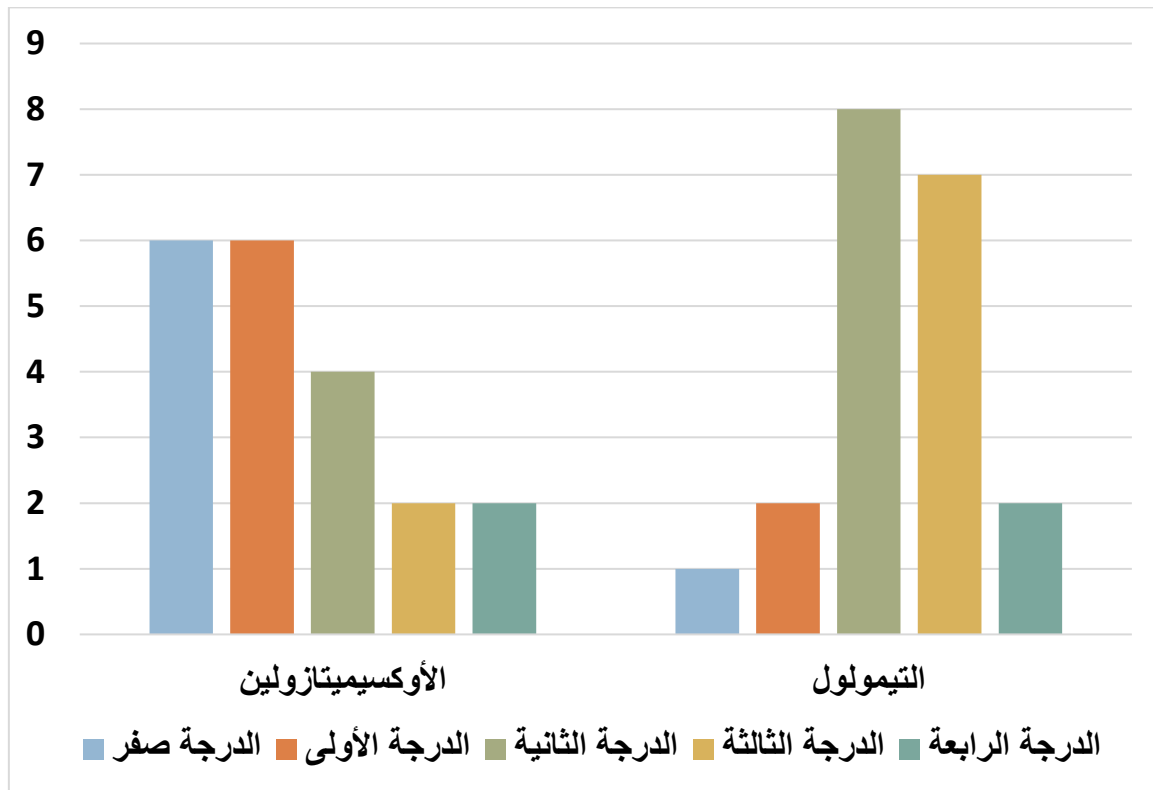
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة الدرجة صفر 30% (6 مريض)، والدرجة الأولى 30% (6 مريض)، والدرجة الثانية 20% (4 مريض)، والدرجة الثالثة 10% (مريضين)، والدرجة الرابعة 10% (مريضين)
- **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة الدرجة صفر 5% (مريض)، والدرجة الأولى 10% (مريضين)، والدرجة الثانية 40% (8 مريض)، والدرجة الثالثة 35% (7 مريض)، والدرجة الرابعة 10% (مريضين)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=9.682$ وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.046$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 6 أسابيع من العلاج

الجدول (8) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 6 أسابيع من العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
1 (5%)	6 (30%)	الدرجة صفر
2 (10%)	6 (30%)	الدرجة الأولى
8 (40%)	4 (20%)	الدرجة الثانية
7 (35%)	2 (10%)	الدرجة الثالثة
2 (10%)	2 (10%)	الدرجة الرابعة
9.682		X²
0.046		P Value



المخطط البياني (8) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 6 أسابيع من العلاج

9- توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 8 أسابيع من العلاج:

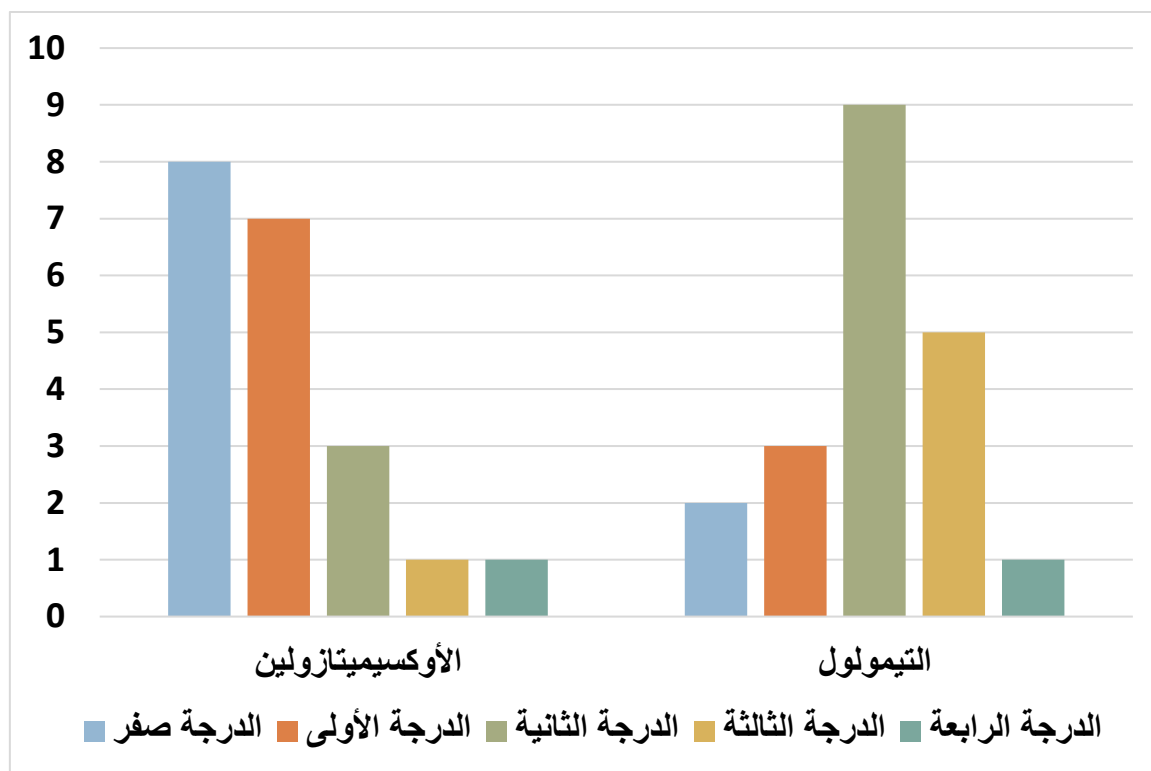
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة الدرجة صفر 40% (8 مريض)، والدرجة الأولى 35% (7 مريض)، والدرجة الثانية 15% (3 مريض)، والدرجة الثالثة 5% (مريض)، والدرجة الرابعة 5% (مريض)
- **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة الدرجة صفر 10% (مريضين)، والدرجة الأولى 15% (3 مريض)، والدرجة الثانية 45% (9 مريض)، والدرجة الثالثة 25% (5 مريض)، والدرجة الرابعة 5% (مريض)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=10.866$ وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.028$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 8 أسابيع من العلاج

الجدول (9) توزيع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 8 أسابيع من العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
2 (10%)	8 (40%)	الدرجة صفر
3 (15%)	7 (35%)	الدرجة الأولى
9 (45%)	3 (15%)	الدرجة الثانية
5 (25%)	1 (5%)	الدرجة الثالثة
1 (5%)	1 (5%)	الدرجة الرابعة
10.866		X^2
0.028		P Value



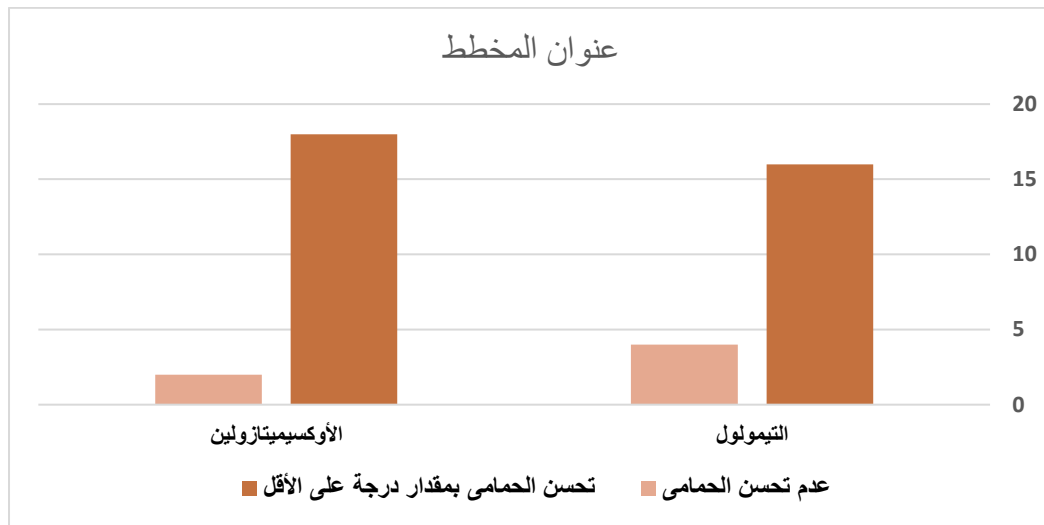
المخطط البياني (9) توزع العينة حسب درجات مشعر CEA بعد 8 أسابيع من العلاج

10- توزيع العينة حسب الفعالية العلاجية بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر CEA:

- مجموعة الأوكسيميتازولين: كانت نسبة المرضى الذين تحسّنوا بمقدار درجة على الأقل 90% (18 مريض) والذين لم يتحسنوا 10% (مريضين)
 - مجموعة التيمولول: كانت نسبة المرضى الذين تحسّنوا بمقدار درجة على الأقل 80% (16 مريض) والذين لم يتحسنوا 20% (4 مرضى)
- عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2 = 0.784$ وكانت $P \text{ Value} = 0.375$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب الفعالية العلاجية وفق مشعر CEA .

الجدول (10) توزيع العينة حسب الفعالية العلاجية وفق مشعر CEA

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
16 (%80)	18 (%90)	تحسن الحمى بمقدار درجة على الأقل
4 (%20)	2 (%10)	عدم تحسن الحمى
0.784		X^2
0.375		P Value



المخطط البياني (10) توزيع العينة حسب الفعالية العلاجية وفق مشعر CEA

11- توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمى بعد 8 أسابيع من العلاج وفق

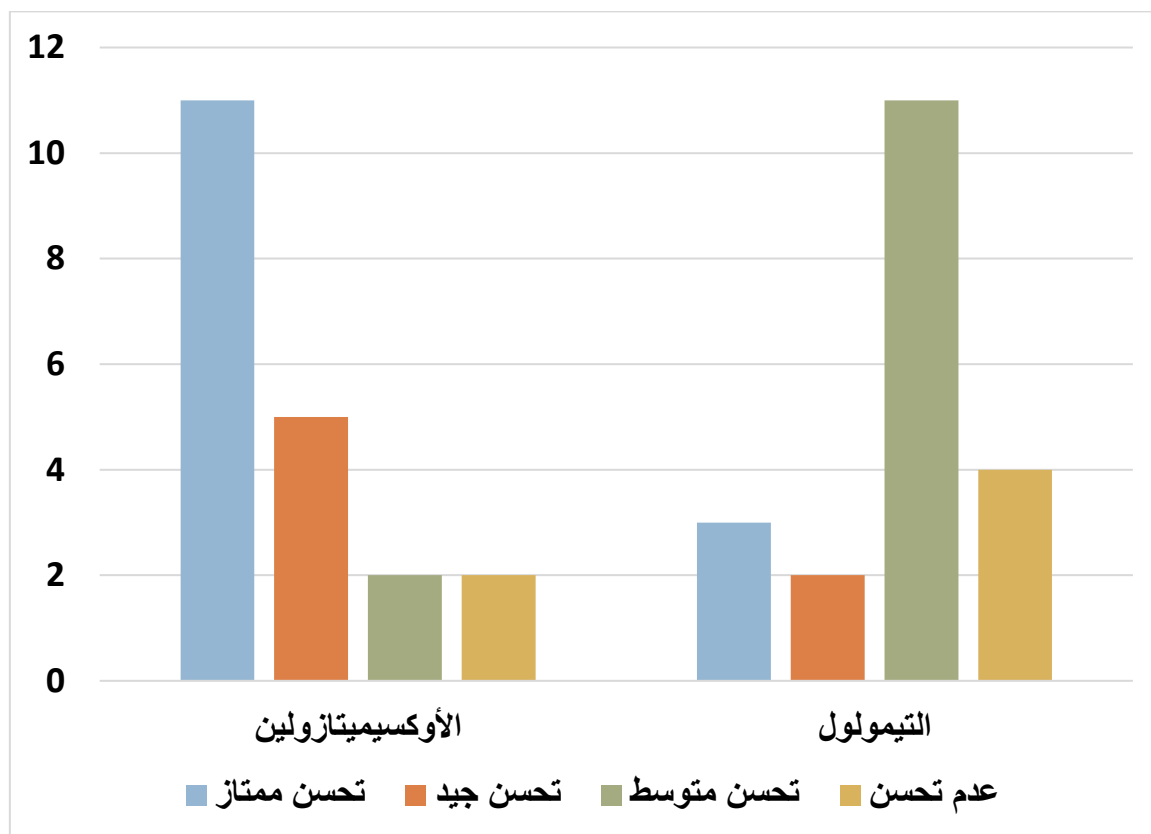
مشعر CEA:

- مجموعة الأوكسيميتازولين: كان التحسن ممتاز عند 11 مريضاً بنسبة 55%، و جيد عند 5 مريض بنسبة 25%، ومتوسط عند مريضين بنسبة 10%، ولم يحدث تحسن في الحمى عند مريضين بنسبة 10% .
- مجموعة التيمولول: كان التحسن ممتاز عند 3 مريض بنسبة 15%، وجيد عند مريضين بنسبة 10%، و متوسط عند 11 مريضاً بنسبة 55%، ولم يحدث تحسن في الحمى عند 4 مريض بنسبة 20% .

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=12.5746$ وكانت قيمة P Value = 0.0051 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمى وفق مشعر CEA لصالح مجموعة الأوكسيميتازولين.

الجدول (11) توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمى في الأسبوع 8 وفق مشعر CEA

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
3 (%15)	11 (%55)	تحسن ممتاز (تحسن 3-4 درجات)
2 (%10)	5 (%25)	تحسن جيد (تحسن درجتين)
11 (%55)	2 (%10)	تحسن متوسط (تحسن درجة)
4 (%20)	2 (%10)	عدم تحسن
12.5746		X^2
0.0051		P Value



المخطط البياني (11) توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمى بعد 8 أسابيع من العلاج وفق
مشعر CEA

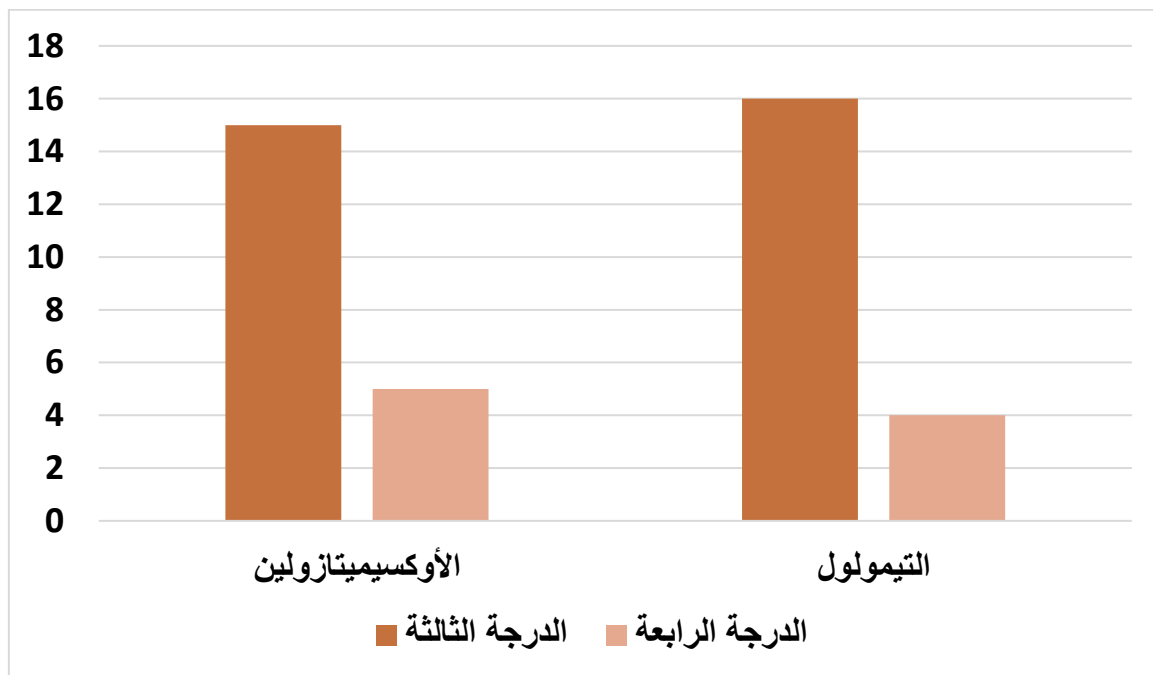
12- توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA قبل العلاج:

كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة الدرجة الثالثة 75% (15 مريضاً) والدرجة الرابعة 25% (5 مرضى)
 - **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة الدرجة الثالثة 80% (16 مريضاً) والدرجة الرابعة 20% (4 مرضى)
- عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=0.143$ وكانت قيمة $P Value = 0.704$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA قبل العلاج

الجدول (12) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA قبل العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
16 (80%)	15 (75%)	الدرجة الثالثة
4 (20%)	5 (25%)	الدرجة الرابعة
0.143		X^2
0.704		P Value



المخطط البياني (12) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA قبل العلاج

13- توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد أسبوعين من العلاج:

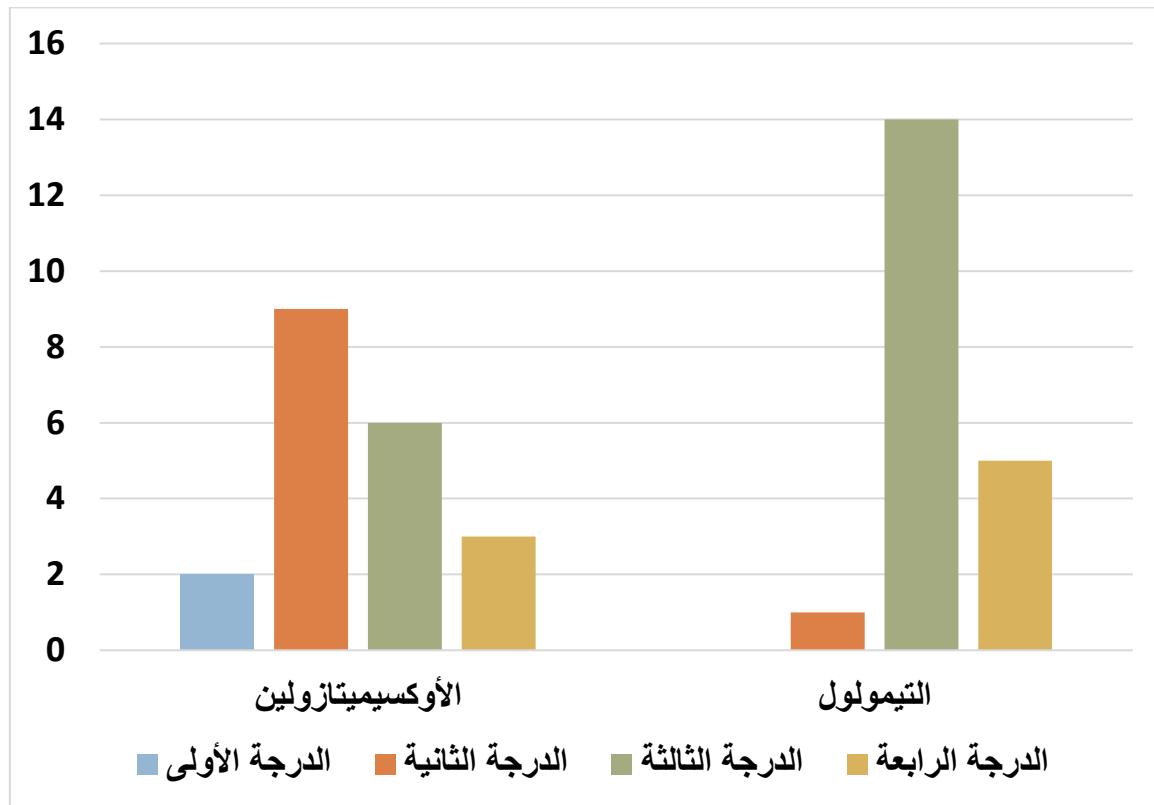
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة الدرجة الأولى 10% (مريضين)، والدرجة الثانية 45% (9 مرضى)، والدرجة الثالثة 30% (6 مرضى)، والدرجة الرابعة 15% (3 مرضى)
- **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة الدرجة الثانية 5% (مريض)، والدرجة الثالثة 70% (14 مريضاً)، والدرجة الرابعة 25% (5 مرضى)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=12.033$ قيمة $P \text{ Value} = 0.0024$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد أسبوعين من العلاج

الجدول (13) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد أسبوعين من العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
0	2 (10%)	الدرجة الأولى
1 (5%)	9 (45%)	الدرجة الثانية
14 (60%)	6 (30%)	الدرجة الثالثة
5 (25%)	3 (15%)	الدرجة الرابعة
12.033		X^2
0.0024		P Value



المخطط البياني (13) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد أسبوعين من العلاج

14- توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 4 أسابيع من العلاج:

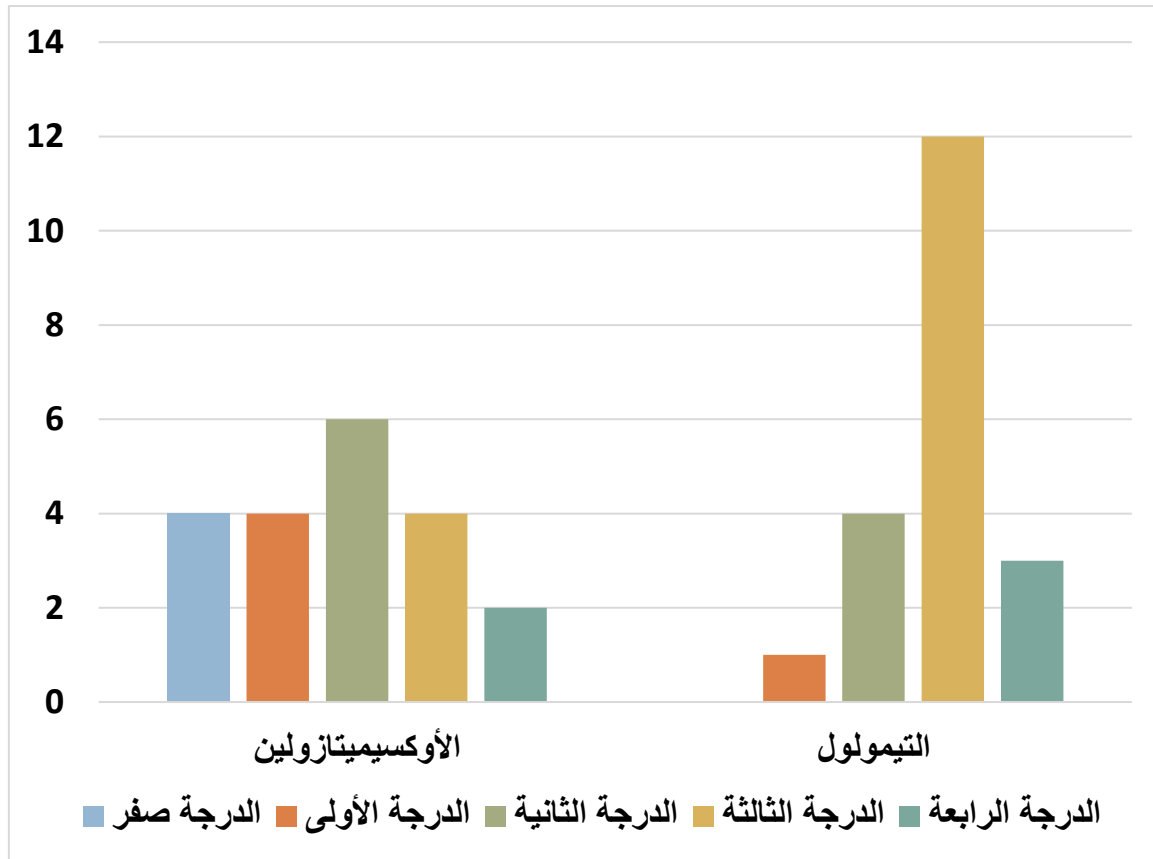
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة الدرجة صفر 20% (4 مريض)، والدرجة الأولى 20% (4 مريض)، والدرجة الثانية 30% (6 مريض)، والدرجة الثالثة 20% (4 مريض)، والدرجة الرابعة 10% (مريضين)
- **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة الدرجة الأولى 5% (مريض)، والدرجة الثانية 20% (4 مريض)، والدرجة الثالثة 60% (12 مريضاً)، والدرجة الرابعة 15% (3 مريض)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=10.044$ وكانت قيمة P Value = 0.018 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 4 أسابيع من العلاج .

الجدول (14) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 4 أسابيع من العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
0	4 (20%)	الدرجة صفر
1 (5%)	4 (20%)	الدرجة الأولى
4 (20%)	6 (30%)	الدرجة الثانية
12 (60%)	4 (20%)	الدرجة الثالثة
3 (15%)	2 (10%)	الدرجة الرابعة
10.044		X^2
0.018		P Value



المخطط البياني (14) توزع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 4 أسابيع من العلاج

15- توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 6 أسابيع من العلاج:

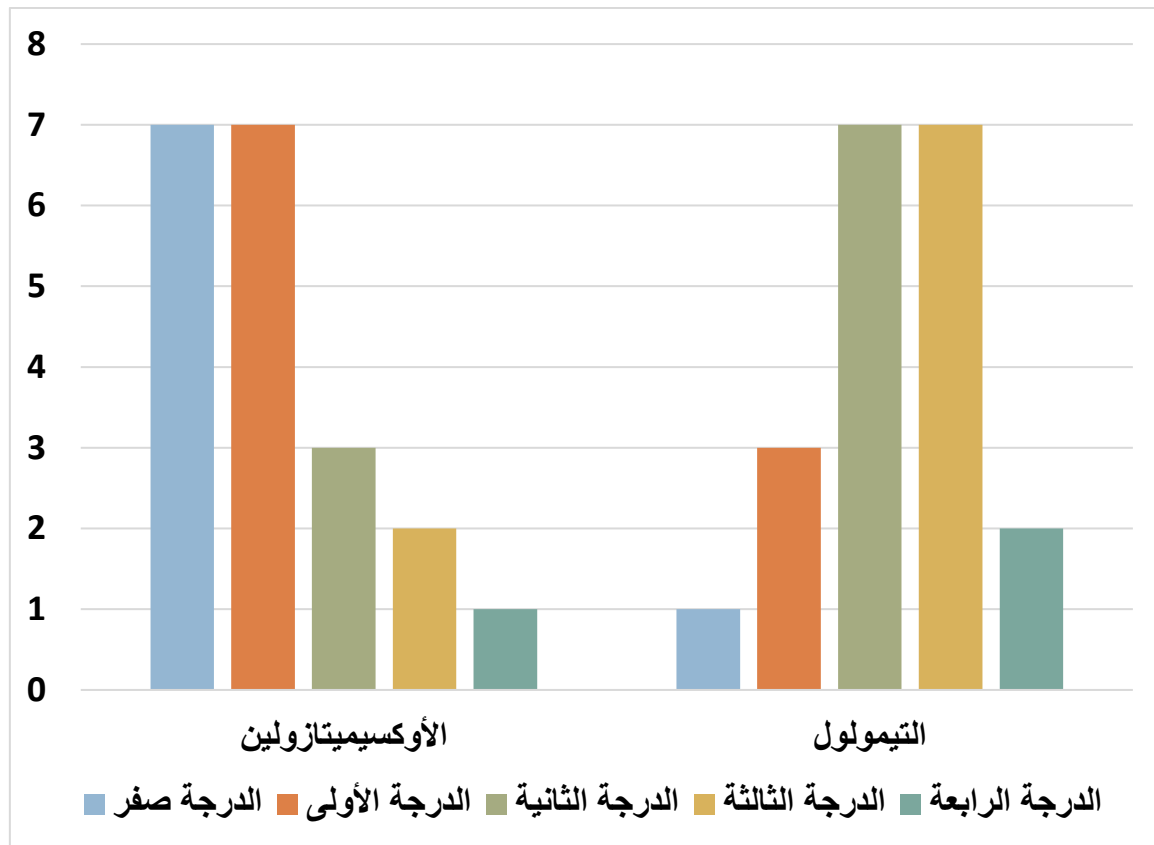
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة الدرجة صفر 35% (7 مريض)، والدرجة الأولى 35% (7 مريض)، والدرجة الثانية 15% (3 مريض)، والدرجة الثالثة 10% (مريضين)، والدرجة الرابعة 5% (مريض)
- **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة الدرجة صفر 5% (مريض)، والدرجة الأولى 15% (3 مريض)، والدرجة الثانية 35% (7 مريض)، والدرجة الثالثة 35% (7 مريض)، والدرجة الرابعة 10% (مريضين)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=10.811$ وكانت قيمة P Value = 0.0287 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 6 أسابيع من العلاج .

الجدول (15) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 6 أسابيع من العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
1 (5%)	7 (35%)	الدرجة صفر
3 (15%)	7 (35%)	الدرجة الأولى
7 (35%)	3 (15%)	الدرجة الثانية
7 (35%)	2 (10%)	الدرجة الثالثة
2 (10%)	1 (5%)	الدرجة الرابعة
10.811		X^2
0.0287		P Value



المخطط البياني (15) توزع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 6 أسابيع من العلاج

16- توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 8 أسابيع من العلاج:

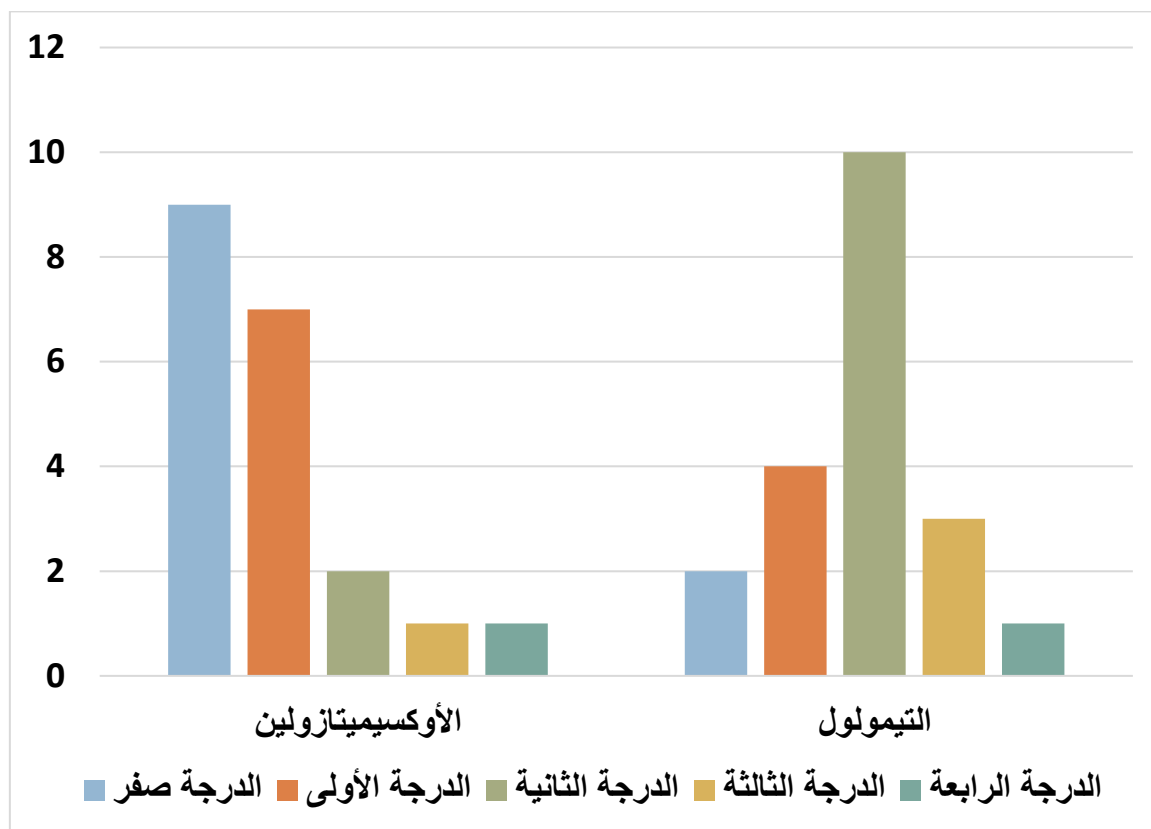
كان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة الدرجة صفر 45% (9 مريض)، والدرجة الأولى 35% (7 مريض)، والدرجة الثانية 10% (3 مريضين)، والدرجة الثالثة 5% (مريض)، والدرجة الرابعة 5% (مريض)
- **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة الدرجة صفر 10% (مريضين)، والدرجة الأولى 20% (4 مريض)، والدرجة الثانية 50% (10 مريض)، والدرجة الثالثة 15% (3 مريض)، والدرجة الرابعة 5% (مريض)

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=10.023$ وكانت قيمة P Value = 0.041 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 8 أسابيع من العلاج

الجدول (16) توزيع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 8 أسابيع من العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
20	20	N
2 (10%)	9 (45%)	الدرجة صفر
4 (20%)	7 (35%)	الدرجة الأولى
10 (50%)	2 (10%)	الدرجة الثانية
3 (15%)	1 (5%)	الدرجة الثالثة
1 (5%)	1 (5%)	الدرجة الرابعة
10.023		X^2
0.041		P Value



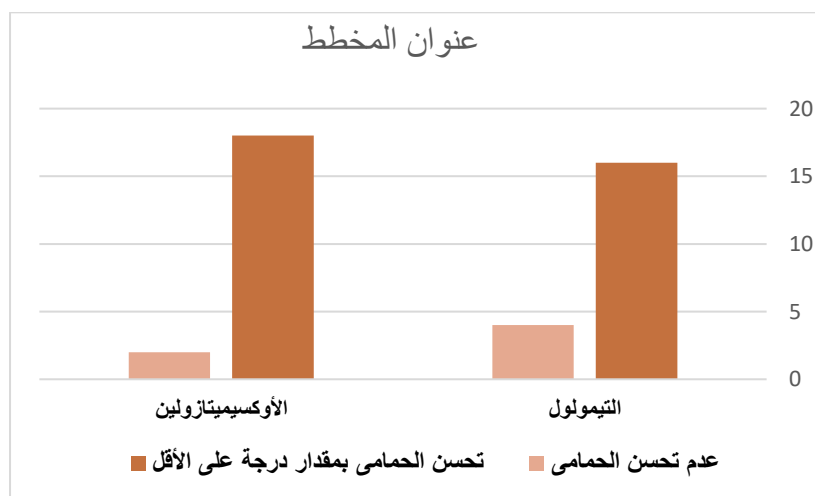
المخطط البياني (16) توزع العينة حسب درجات مشعر PSA بعد 8 أسابيع من العلاج

17- توزيع العينة حسب الفعالية العلاجية بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر PSA:

- **مجموعة الأوكسيميتازولين:** كانت نسبة المرضى الذين تحسّنوا بمقدار درجة على الأقل 90% (18 مريض) والذين لم يتحسنوا 10% (مريضين)
 - **مجموعة التيمولول:** كانت نسبة المرضى الذين تحسّنوا بمقدار درجة على الأقل 80% (4 مريض) والذين لم يتحسنوا 20% (2 مريض)
- عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2 = 0.784$ وكانت $P \text{ Value} = 0.375$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب الفعالية العلاجية وفق مشعر PSA .

جدول (17) توزيع العينة حسب الفعالية العلاجية بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر PSA

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
16 (%80)	18 (%90)	تحسن الحمى بمقدار درجة على الأقل
4 (%20)	2 (%10)	عدم تحسن الحمى
0.784		X^2
0.375		P Value



المخطط البياني (17) توزيع المرضى حسب الفعالية العلاجية بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر PSA

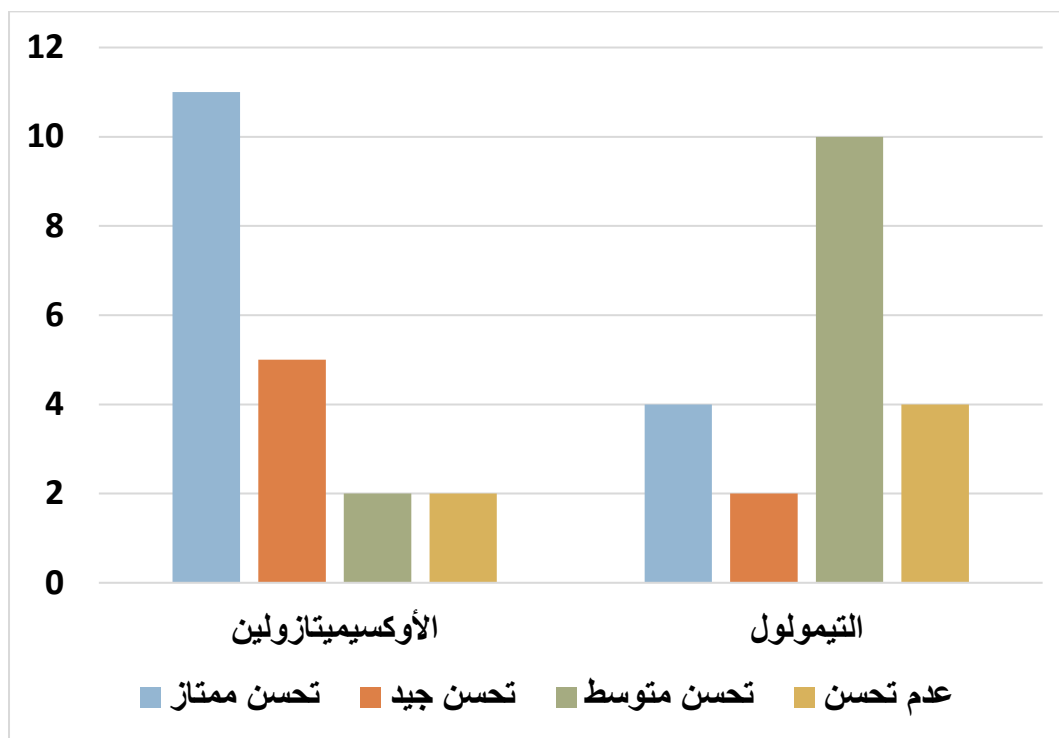
18- توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمى بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر PSA:

- مجموعة الأوكسيميتازولين: كان التحسن ممتاز عند 11 مريضاً بنسبة 55%، وجيد عند 5 مرضى بنسبة 25%، ومتوسط عند مريضين بنسبة 10%، ولم يحدث تحسن في الحمى عند مريضين بنسبة 10%
- مجموعة التيمولول: كان التحسن ممتاز عند 4 مرضى بنسبة 20%، وجيد عند مريضين بنسبة 10%، و متوسط عند 10 مرضى بنسبة 50%، ولم يحدث تحسن في الحمى أربع مرضى بنسبة 20%

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=10.552$ وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.014$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمى وفق مشعر PSA لصالح مجموعة الأوكسيميتازولين.

الجدول (18) توزيع العينة حسب درجات التحسن في الحمى بعد 8 أسابيع من العلاج وفق مشعر PSA

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
4 (20%)	11 (55%)	تحسن ممتاز (تحسن 3-4 درجات)
2 (10%)	5 (25%)	تحسن جيد (تحسن درجتين)
10 (50%)	2 (10%)	تحسن متوسط (تحسن درجة)
4 (20%)	2 (10%)	عدم تحسن
10.552		X^2
0.014		P Value



المخطط البياني (18) توزع العينة حسب درجات التحسن في الحمى بعد 8 أسابيع من العلاج وفق
مشعر PSA

19- تغير المتوسط الحسابي للمشعرات خلال فترة العلاج:

INDEPENDENT T-TEST		مجموعة التيمولول			مجموعة الأوكسيميتازولين		
P VALUE	T	المتوسط الحسابي	N	الزيارة	المتوسط الحسابي	N	الزيارة
0.522	0.645	3.21(SD 0.41)	20	0	3.3 (SD 0.47)	20	0
0.0245	2.341	3.16(SD 0.51)	20	1	2.6(SD 0.94)	20	1
0.0071	2.847	2.95(SD 0.75)	20	2	2(SD 1.29)	20	2
0.0133	2.596	2.35(SD 0.98)	20	3	1.4(SD 1.31)	20	3
0.005	2.952	2(SD 1.02)	20	4	1(SD 1.12)	20	4

الجدول (19) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمشرع CEA خلال فترة العلاج

الزيارة 0: نجد أن المتوسط الحسابي لقيم المشرع CEA في مجموعة الأوكسيميتازولين تساوي 3.3 ± 0.47 أما في مجموعة التيمولول كانت قيمة المتوسط الحسابي 3.21 ± 0.41 و بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test نجد أن القيمة المعنوية $p\text{-value}=0.522$ أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية $\alpha=0.05$ وبالتالي لا يوجد فروق ذات دلالة إحصائية لمتوسط مشرع CEA في مجموعتي العلاج

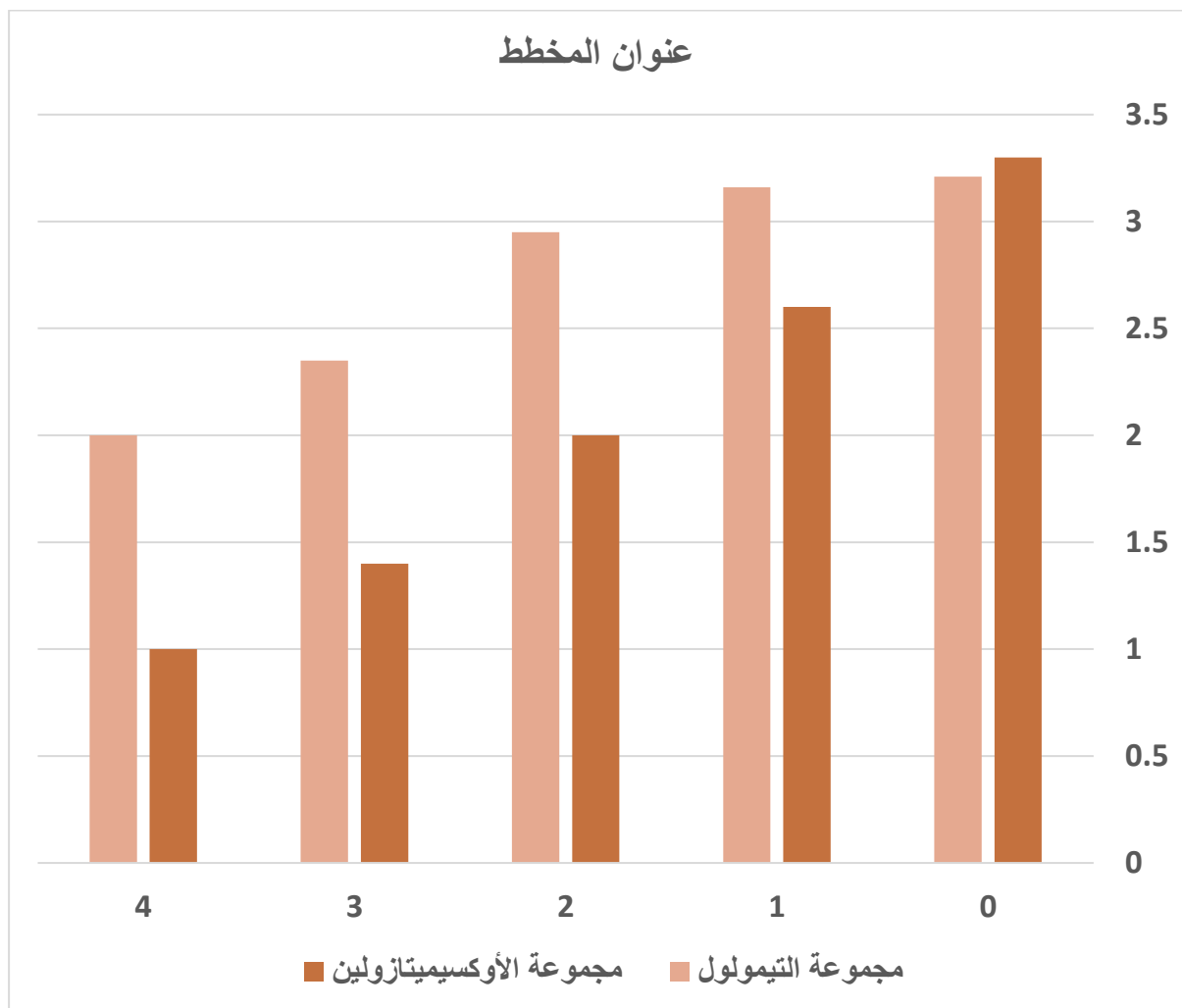
الزيارة 1: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشرع CEA في مجموعة الأوكسيميتازولين 0.94 ± 2.6 ، بينما في مجموعة التيمولول كان 0.51 ± 3.16 . و بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test نجد أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.0245$ وهي أصغر من مستوى الدلالة الإحصائية $\alpha=0.05$ ، وبالتالي يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين لصالح مجموعة الأوكسيميتازولين.

الزيارة 2: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشرع CEA في مجموعة الأوكسيميتازولين 1.29 ± 2 ، وفي مجموعة التيمولول 0.75 ± 2.95 و بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test نجد

أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.0071$ وهي أصغر من $\alpha=0.05$ ، وبالتالي يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين .

الزيارة 3: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشعر CEA في مجموعة الأوكسيميتازولين 1.31 ± 1.4 ، بينما في مجموعة التيمولول كان 0.98 ± 2.35 . و بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test ونجد أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.0133$ أصغر من $\alpha=0.05$ وبالتالي يوجد فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين.

الزيارة 4: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشعر CEA في مجموعة الأوكسيميتازولين 1.12 ± 1 ، وفي مجموعة التيمولول 1.02 ± 2 . و بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test أظهرت نتائج الاختبار أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.0051$ وهي أصغر من $\alpha=0.05$ ، مما يشير إلى وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين.



مخطط بياني (19) : المتوسط الحسابي لمشعر CEA في مجموعتي العلاج خلال 8 أسابيع

INDEPENDENT T-TEST		مجموعة التيمولول			مجموعة الأوكسيميتازولين		
P VALUE	T	المتوسط الحسابي	N	الزيارة	المتوسط الحسابي	N	الزيارة
0.712	0.371	3.2(SD 0.41)	20	0	3.25(SD 0.44)	20	0
0.004	3.06	3.2(SD 0.52)	20	1	2.5(SD 0.88)	20	1
0.003	3.17	2.85(SD 0.74)	20	2	1.8(SD 1.28)	20	2
0.002	3.28	2.3(SD 1.03)	20	3	1.15(SD 1.18)	20	3
0.006	2.86	1.85(SD 0.98)	20	4	0.9(SD 1.11)	20	4

الجدول (20) لمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمشر PSA خلال فترة العلاج

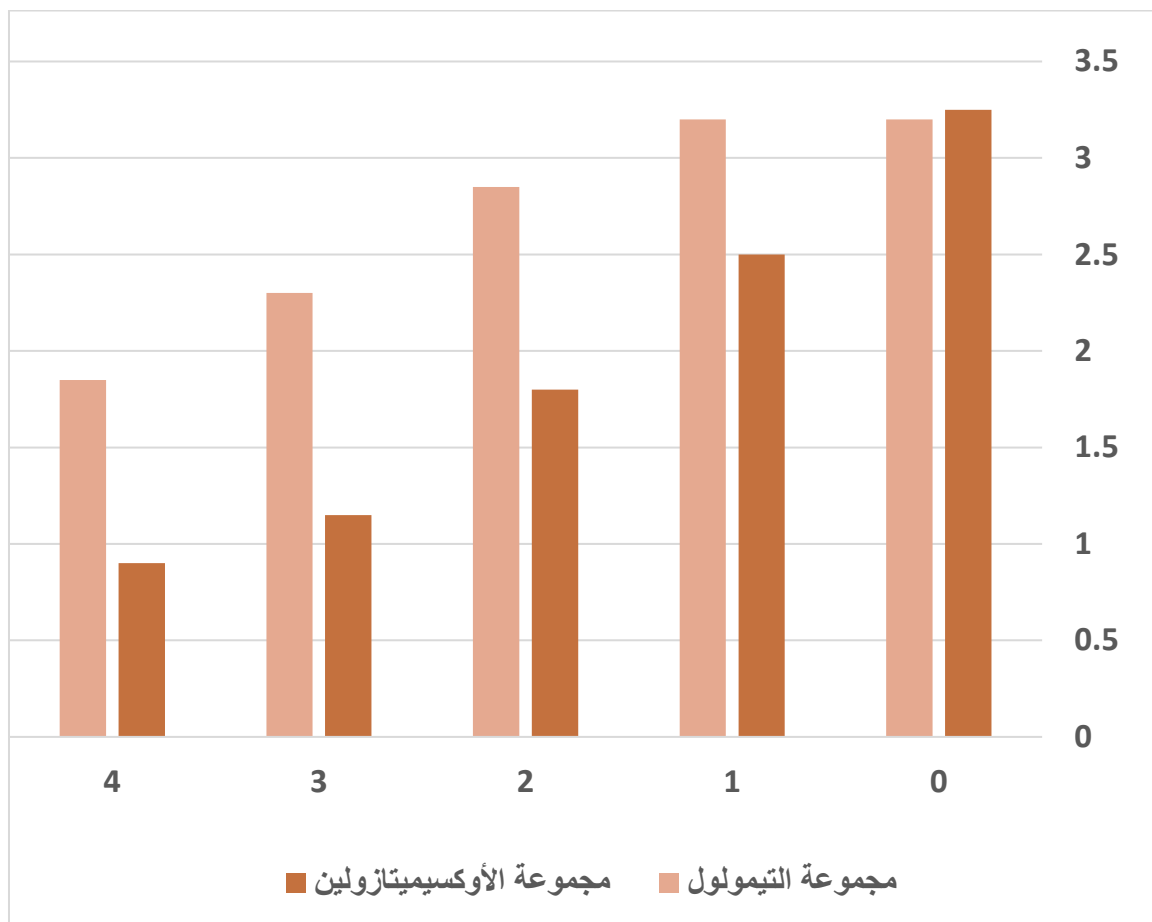
الزيارة 0: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشر PSA في مجموعة الأوكسيميتازولين 3.25 ± 0.44 ، وفي مجموعة التيمولول 3.2 ± 0.41 و بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test تبين أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.712$ وهي أكبر من مستوى الدلالة $\alpha=0.05$ ، مما يشير إلى عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين في بداية الدراسة.

الزيارة 1: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشر PSA في مجموعة الأوكسيميتازولين 2.5 ± 0.88 ، بينما في مجموعة التيمولول كان 3.2 ± 0.52 و بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test تبين أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.004$ وهي أصغر من $\alpha=0.05$ ، مما يدل على وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين.

الزيارة 2: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشر PSA في مجموعة الأوكسيميتازولين 1.8 ± 1.28 ، وفي مجموعة التيمولول 2.85 ± 0.74 و بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test تبين أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.003$ وهي أصغر من $\alpha=0.05$ ، مما يؤكد وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين.

الزيارة 3: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشعر PSA في مجموعة الأوكسيميتازولين 1.18 ± 1.15 ، بينما في مجموعة التيمولول كان 1.03 ± 2.3 . بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test تبين أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.002$ أصغر من $\alpha=0.05$ ، مما يشير إلى وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين.

الزيارة 4: بلغ المتوسط الحسابي لقيم المشعر PSA في مجموعة الأوكسيميتازولين 1.11 ± 0.9 ، وفي مجموعة التيمولول 0.98 ± 1.85 . بإجراء مقارنة بين المجموعتين باستخدام اختبار independent T- test تبين أن قيمة الدلالة الإحصائية $p\text{-value}=0.006$ وهي أصغر من $\alpha=0.05$ ، مما يؤكد وجود فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين .



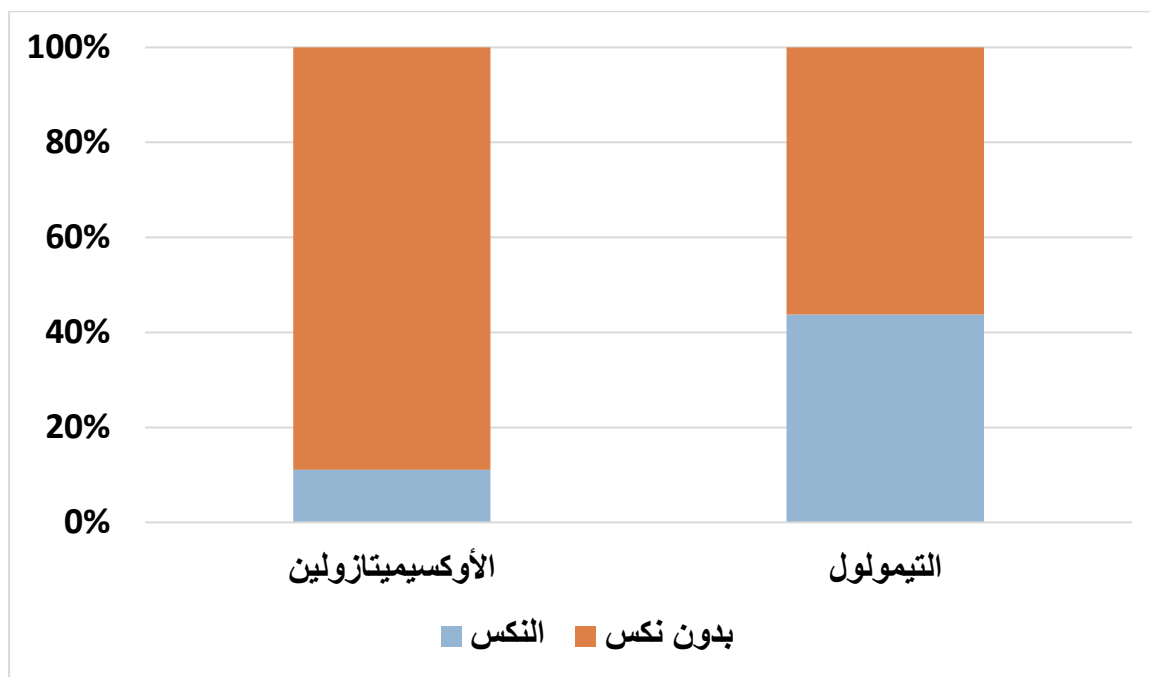
مخطط بياني(20) : المتوسط الحسابي لمشعر PSA في مجموعتي العلاج خلال 8 أسابيع

20- النكس بعد شهرين من نجاح العلاج:

- مجموعة الأوكسيميتازولين: حدث النكس عند مريضين (من أصل 18 مريضاً حدث لديهم التحسن السريري) بنسبة 10%.
 - مجموعة التيمولول: حدث النكس عند 7 مرضى (من أصل 16 مريضاً حدث لديهم التحسن السريري) بنسبة 43.75%.
- عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=13.261$ وكانت قيمة P Value = 0.0023 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب معدل النكس حيث كان أعلى في مجموعة التيمولول.

الجدول (21) توزيع العينة حسب النكس بعد شهرين من نجاح العلاج

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
16	18	عدد مرضى التحسن
7 (43.75%)	2 (11.1%)	النكس
9 (56.25%)	16 (88.9%)	بدون نكس
13.261		X^2
0.0023		P Value



المخطط البياني (21) توزيع العينة حسب النكس بعد شهرين من نجاح العلاج

21- التأثيرات الجانبية:

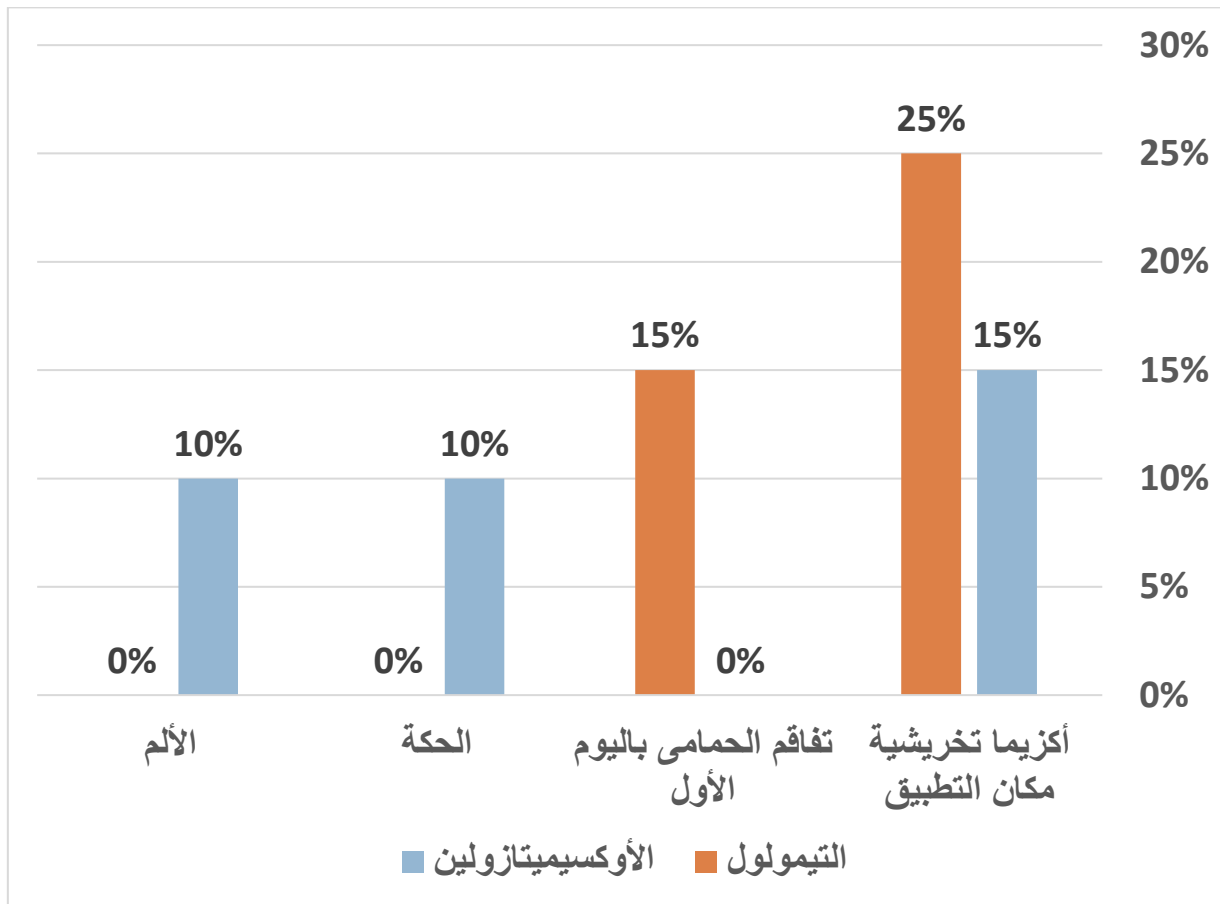
كان توزع التأثيرات الجانبية في المجموعات كالتالي:

- الأوكسيميتازولين: شملت التأثيرات الجانبية تطور اكزيما تخريشية مكان التطبيق عند 3 مرضى بنسبة 15%، والحكة عند مريضين بنسبة 10%، والألم عند مريضين بنسبة 10%
- التيمولول: شملت التأثيرات الجانبية تطور اكزيما تخريشية مكان التطبيق عند 5 مرضى بنسبة 25%، وتطور الحمى باليوم الأول عند 3 مرضى بنسبة 15%

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة $X^2=7.46$ وكانت قيمة $P\text{ Value} = 0.058$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع التأثيرات الجانبية بين المجموعتين حيث كان معدل حدوث التأثيرات الجانبية في مجموعة التيمولول أعلى من مجموعة الأوكسيميتازولين.

الجدول (22) توزع العينة حسب التأثيرات الجانبية

التيمولول	الأوكسيميتازولين	
5 (%25)	3 (%15)	الاكزيما التخريشية مكان التطبيق
3 (%15)	0	تفاقم الحمى باليوم الأول
0	2 (%10)	الحكة
0	2 (%10)	الألم
7.46		X^2
0.058		P Value



المخطط البياني (22) توزيع العينة حسب التأثيرات الجانبية

22- العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الأوكسيميتازولين:

يوضح الجدول (23) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الأوكسيميتازولين، ولم نلاحظ وجود عوامل هامة مؤثرة بمعدل نجاح العلاج

الجدول (23) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة الأوكسيميتازولين

المتغير	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval 95% (CI-95%)	Relative Risk (RR)	Z Score	Probability Value (P Value)
العمر	1.41	[0.907 , 2.168]	0.918	0.192	0.214
الجنس	1.75	[0.469 , 2.275]	1.17	0.472	0.147
درجة المشعر قبل العلاج	1.23	[0.594 , 1.727]	1.25	0.524	0.127

23- العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة التيمولول:

يوضح الجدول (24) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة التيمولول، ولم نلاحظ وجود عوامل هامة مؤثرة بمعدل نجاح العلاج

الجدول (24) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج في مجموعة التيمولول

المتغير	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval 95% (CI-95%)	Relative Risk (RR)	Z Score	Probability Value (P Value)
العمر	1.71	[1.622 , 2.571]	1.31	0.981	0.812
الجنس	1.49	[0.445 , 1.096]	1.26	0.647	0.372
درجة المشعر قبل العلاج	1.62	[0.891 , 2.121]	0.871	0.451	0.322

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

يُعدّ علاج الحمى الوجهية الثابتة في الوردية أمرًا بالغ الصعوبة، من بين مجموعة متنوعة من طرق العلاج الموضعية والجهازية والفيزيائية التي خضعت للدراسة حتى الآن، أوصي باستخدام طرطرات البريمونيدين (BT) brimonidine tartrate والضوء النبضي المكثف (IPL) intense pulsed light لعلاج الحمى الوجهية الثابتة في الوردية مع مستوى أدلة (أ) evidence level A. علاوة على ذلك ظهر أن الليزر الصباغي النبضي (PDL) pulsed dye laser وليزر الإيتريوم-الألومنيوم-العقيق المُشَبَّع بالنيوديميوم (Nd:YAG) neodymium-doped yttrium-aluminum-garnet يُقلِّلان من التغيرات الوعائية مع مستوى أدلة (ب) evidence level B.⁹² ولكن اشتكى بعض المرضى الذين عولجوا بطرطرات البريمونيدين من حدوث حمى تناقضية "paradoxical erythema"،⁹³ مما أدى إلى إيقاف العلاج عند العديد من المرضى.

علاوة على ذلك تُعدّ العلاجات المعتمدة على الليزر باهظة الثمن وغير مُتاحة للعديد من المرضى، حيث كل جلسة علاج ضوئي نابض مكثف IPL تبلغ تكلفتها 300-1000 دولار.⁸⁵ إن الفيزيولوجيا المرضية للحمى الوجهية الثابتة في الوردية معقدة وتضم خلل التنظيم العصبي الوعائي، وزيادة الاستجابة المناعية، وتبدلات في الأوعية الدموية الجلدية.⁹⁴ (تنظيم الأوعية الدموية الجلدية السطحية يتم في المقام الأول عن طريق الجملة العصبية الودية).⁹⁴⁻⁹⁶

يسبب أوكسيميتازولين تقبض الأوعية الدموية في المقام الأول عن طريق تفعيل مستقبلات ألفا 1 الأدرينالية، وعلى العكس من ذلك يسبب البريمونيدين تقبض الأوعية الدموية من خلال مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية.^{94,97-99} (تعتبر الخلايا العضلية الملساء بجران الأوعية عن مستقبلات ألفا 1 الأدرينالية

بعد المشبكية، وبالتالي فإن التنبيه بواسطة مشابهاة مستقبلات ألفا 1 الأدرينالية يؤدي دوماً إلى تقبض الأوعية الدموية.⁹⁶ في المقابل قد يتم التعبير عن مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية قبل المشبك أو بعد المشبك، حسب نوع الوعاء الدموي.^{95,96} يُسبب تنبيه مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية بعد المشبك تقبض الأوعية الدموية، بينما يسبب تنبيه مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية قبل المشبك يؤدي إلى توسع الأوعية الدموية، هذه الاختلافات في آلية العمل بين الأوكسيميتازولين المشابه لمستقبلات ألفا 1 الأدرينالية^{98,99}، والبريمونيدين المشابه للانتقائي لمستقبلات ألفا 2 الأدرينالية⁹⁷، يؤدي لاختلافات ملف السلامة لكل منهما.¹⁰⁰

نظراً لأن علاج الحمى الوجهية الثابتة في الوردية من المرجح أن يكون طويل الأمد، فيجب على الأطباء مراعاة الموارد المالية للمريض عند اختيار الخيارات العلاجية. من البدائل ذات السعر المنخفض العوامل الموضعية، مثل الميترونيدازول أو التاكروليموس، ومع ذلك لم يُظهر مرضى الحمى الوجهية الثابتة في الوردية الذين لا يعانون من حطاطات أو بثرات سوى تحسن محدود باستخدام هذه الأدوية . تتوفر الآن العديد من خيارات العلاج الحديثة للحمى الوجهية الثابتة في الوردية، ولكن معظمها علاجات غير مرخصة لهذا الاستخدام off-label.⁸⁵

كانت نسبة التحسن في مشعر CEA في دراستنا في نهاية العلاج عند مرضى مجموعة الأوكسيميتازولين بمقدار درجة واحدة على الأقل 90% ، وكان التحسن متوسط عند 10% وجيد عند 25% وممتاز عند 55%.

كان متوسط مشعر CEA قبل العلاج 3.3 ومشعر ال PSA 3.25 ، وفي دراسة <Sajdeh
>et al¹¹ كان المتوسط الحسابي لل CEA 3.46 وال PSA 3.26.

كان المتوسط الحسابي لمشعر CEA بعد أسبوعين وأربع أسابيع من العلاج في مجموعة الأوكسيميتازولين في دراستنا 2.6 و 2 ،

وفي دراسة **Sajdeh et al**¹¹ كان متوسط مشعر CEA بعد أسبوعين 2.6 وبعد 4 أسابيع 2.2 مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج .

أما مشعر PSA كانت نسبة التحسن في نهاية العلاج في دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين بمقدار درجة واحدة على الأقل 90%، كما كان التحسن متوسط عند 10% وجيد 25 عند% وممتاز عند 55%. وكان المتوسط الحسابي للمشعر في مجموعة الأوكسيميتازولين بعد أسبوعين وأربع أسابيع 2.5 و 1.8 على التوالي ، وفي دراسة **Sajdeh et al**¹¹ كان متوسط مشعر PSA بعد أسبوعين 2.33 وبعد 4 أسابيع 2.06 مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج ، وهو ما يتفق مع دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين.

بالنسبة للتأثيرات الجانبية ففي دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين شملت تطور اكزيما تخريشية مكان التطبيق عند 3 مرضى بنسبة 15%، والحكة عند مريضين بنسبة 10%، والألم عند مريضين بنسبة 10%.

في دراسة **Drleos et al**¹⁰ في مجموعة الأوكسيميتازولين كانت نسبة التأثيرات الجانبية المرتبطة بالعلاج 8.2%. كانت نسبة إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية 3.2%، وكانت أشيع التأثيرات الجانبية أكزيما موضع التطبيق 1.8% ،خدر موضع التطبيق 1.6% ،ألم موضع التطبيق 1.1%، و حكة موضع التطبيق 1.1%. أما دراسة **Sajdeh et al**¹¹ لم تسجل أي تأثيرات جانبية.

يمكن تفسير ارتفاع معدل حدوث التأثيرات الجانبية في دراستنا بذراع الأوكسيميتازولين نتيجة اختلاف السواغات حيث تم استخدام المحلول في دراستنا بينما في الدراستين السابقتين تم استخدام الكريم.

كانت نسبة النكس في دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين في فترة المتابعة التي استمرت شهرين بعد إيقاف العلاج 11.1% ، وفي دراسة **<Drleos et al>**¹⁰ في مجموعة الأوكسيميتازولين لم يتم ملاحظة نكس خلال فترات المتابعة وهو ما يختلف عن نتائج دراستنا وهو ما يمكن تفسيره بقصر فترة العلاج في دراستنا بالمقارنة مع دراسة **<Drleos et al>**¹⁰ التي استمرت مدة 52 أسبوع

،بالإضافة إلى استمرار المتابعة في دراستنا مدة شهرين في حين أنها استمرت أسبوعين فقط في دراسة

<Drleos et al>¹⁰

التيمولول هو حاصر بيتا غير انتقائي موضعي، وأظهر عند استخدامه نتائج أولية ممتازة لعلاج الورم الوعائي الطفلي السطحي (superficial infantile hemangioma).^{101,102} كما تم الإبلاغ عن أن الكارفيديلول وهو حاصر بيتا غير انتقائي آخر، يحسن نمط الحمى وتوسع الشعريات في الوردية¹⁰³. وقد أظهرت مراجعة منهجية أن حاصرات بيتا الفموية يمكن أن تعالج نمط الحمى وتوسع الشعريات في الوردية المعقدة على العلاج.¹⁰³ بناءً على هاتين النتيجةين تم استخدام التيمولول الموضعي في دراستنا.

توجد مستقبلات β_2 الأدرينالية على أغشية الخلايا الكيراتينية والأرومات الليفية والخلايا الميلانينية . يمكن أن يمارس التيمولول تأثيراً على هجرة الخلايا الكيراتينية وإعادة التطهرن reepithelization، وعلى تشكيل الجسيمات الصفائحية lamellar body، مما يساهم في استعادة وظيفة حاجز الجلد وتحسن أعراض الوردية.⁸⁷ أفاد Kometh في دراسة أجريت على عدد من المرضى الذين خضعوا لعلاج ندبات العد الشائع بليزر ثاني أوكسيد الكربون الكاشط ثم تم تطبيق محلول تيمولول الموضعي 0.5% مدة 7 أيام أن التيمولول أدى لتحسن وظيفة حاجز الجلد وتعزيز إعادة التطهرن دون الإبلاغ

عن أي تأثيرات جانبية.⁸⁸

كذلك وجد أن التأثيرات العلاجية المقترحة للتيمولول تحدث عن طريق تقبض الأوعية الدموية، وتحفيز الموت الخلوي المبرمج في الخلايا البطانية للشعريات الدموية، وتنشيط العوامل المحفزة لتكوين الأوعية الدموية مثل عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) vascular endothelial growth factor وعامل نمو الخلايا الليفية الأساسية basic fibroblast growth factor (bFGF)، وتنشيط الوسائط الالتهابية مثل ميتالوبروتيناز المطرق MMP-2 matrix metalloproteinase، و MMP-9، والإنترلوكين IL-6¹⁰². كما لوحظ أن التيمولول يثبط تعبير عن mRNA ال LL-37 في دراسة أجريت على مجموعة من الأرانب التي تطور لديها توسع شعريات بعد تطبيق الستيروئيدات الموضعية، والتي أظهرت تحسن واضح في الحمى وتوسع الشعريات بعد 6 أسابيع من التطبيق المستمر لمحلول التيمولول¹⁰⁴

في دراستنا في مجموعة التيمولول كانت نسبة المرضى الذين تحسّنوا بمقدار درجة واحدة على الأقل وفق مشعري CEA 80%, PSA 80%، كما كان التحسن في درجات الحمى وفق مشعر CEA متوسط عند 50% وجيد عند 10% و ممتاز عند 20% ووفق مشعر PSA وكان التحسن متوسط عند 55% وجيد عند 10% وممتاز عند 15% في دراسة <Wei et al>⁸⁵ كانت نسبة التحسن بمقدار درجة واحدة على الأقل في المشعرين هي CEA 75%, PSA 87%.

أيضاً وجد Sahar وآخرون أن التيمولول 0.5% كان فعالاً في تقليل الحمى لدى مرضى الوريدية.⁷⁴ كذلك أفاد Tsai وآخرون أنه بعد علاج الوجه المنقسم مرتين يومياً بمحلول تيمولول الموضعي المكون للهلام بنسبة 0.5% في ثمانية مرضى لمدة 16 أسبوعاً، لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين الجانبين المعالج وغير المعالج خلال الأسابيع الثمانية الأولى من حيث تحسن الحمى. بعد التحول إلى تطبيق محلول تيمولول الموضعي على جانبي الوجه، كان هناك تحسن بارز في الجانب المعالج لفترة أطول في الأسبوع 12، لوحظ عودة الحمى في الأسبوع 16 مما يدل على حدوث ظاهرة التحمل

التي تشاهد عند علاج الزرق بالتيمولول لفترة طويلة والذي يرجع إلى زيادة تنظيم مستقبلات بيتا الأدرينالية والتي يمكن عكسها عبر الإيقاف المؤقت للعلاج أو استخدام مؤقت لمنبه ألفا مثل البريمونيدين، كما لوحظ حدوث حمى ارتدادية Rebound erythema بعد أربعة أسابيع من التوقف عن العلاج عند ثلاث مرضى بنسبة 37.5%.¹⁰⁵ في دراستنا كان هناك فرق هام إحصائياً بين مجموعتي الأوكسيميتازولين والتيمولول من حيث درجات تحسن الحمى لصالح مجموعة الأوكسيميتازولين في نهاية الأسبوع الثامن من العلاج، كذلك بلغت نسبة النكس وعودة الحمى في مجموعة التيمولول في دراستنا 43.75%.

تم الإبلاغ عن ملف سلامة التيمولول الموضعي، فعلى الرغم من إمكانية اكتشاف كمية معينة من التيمولول في مصل المرضى الذين عولجوا من أورام وعائية دموية، إلا أن القيم كانت منخفضة، ولم تُسجل أي آثار جانبية جهازية حتى عند تطبيقها على المناطق المقترحة.⁸⁹ في دراستنا شملت التأثيرات الجانبية في مجموعة التيمولول تطور اكزيما تخرشية مكان التطبيق عند 5 مرضى بنسبة 25%، وتفاقم الحمى باليوم الأول عند 3 مرضى بنسبة 15%؛ ويعود ذلك على الأرجح إلى أن جلد مرضى الوردية أكثر حساسيةً وتأثراً بالأدوية الموضعية، ولم تُلاحظ أي آثار جانبية جهازية.

في دراسة **Wei et al**⁸⁵ كان التأثير الجانبي الوحيد هو تفاقم الحمى عند 6.25% خلال اليوم الأول، يمكن تفسير ارتفاع معدل حدوث التأثيرات الجانبية بدراستنا عند مجموعة التيمولول بالمقارنة مع دراسة **Wei et al**⁸⁵ نتيجة اختلاف شدة الوردية حيث شملت دراستنا مرضى من الدرجة الثالثة والرابعة بينما دراسة **Wei et al**⁸⁵ شملت مرضى من الدرجة الثانية والثالثة، حيث أنه كلما ازدادت شدة الوردية ازداد ضعف وظيفة الحاجز الجلدي وأصبح أكثر قابليةً للتهيج.

تتمثل محددات هذه الدراسة في كونها دراسة مركز وحيد وقلة عدد المرضى نسبياً. في هذه الدراسة تم متابعة المرضى لمدة شهرين فقط، وينبغي للدراسات المستقبلية تقييم التحسن على المدى الطويل، وإجراء المتابعة لفترة زمنية أطول.

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية

- يمكن المقارنة مع دراسة **<Draleos et al>**¹⁰ في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2018 وشملت 440 مريضاً مصاباً بوردية وجه ممن طبقوا كريم الأوكسيميتازولين 1% موضعي لمدة 52 أسبوع وتم تقييم الاستجابة العلاجية بعد 3 و 6 ساعات من تطبيق الكريم في الأسابيع 4 و 26 و 52. كان متوسط العمر 53.1 سنة، وكانت نسبة الإناث 76.1%.
تم تقييم الحمى وفق مشعرين هما SSA (Subject Self-Assessment) وهو مشعر تقييم الحمى من قبل المريض، و CEA (Clinician Erythema Assessment) وهو مشعر تقييم الحمى من قبل الطبيب.
تم تعريف الفعالية العلاجية بأنها تمثل التحسن المركب في مشعري SSA & CEA معاً بمقدار درجتين أو أكثر.
باستخدام مشعر CEA كانت نسبة الدرجة الثالثة قبل العلاج 76.6% والدرجة الرابعة 23.4%، وباستخدام مشعر SSA كانت نسبة الدرجة الثالثة قبل العلاج 88.4% والدرجة الرابعة 11.6%. كانت نسبة التأثيرات الجانبية المرتبطة بالعلاج 8.2%. كانت نسبة إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية 3.2%.
أشيع التأثيرات الجانبية أكرزما موضع التطبيق 1.8%، خدر موضع التطبيق 1.6%، ألم موضع التطبيق 1.1%، و حكة موضع التطبيق 1.1%.
• كانت نسبة التحسن المركب في كل من مشعري CEA و SSA معاً بمقدار درجتين أو أكثر بعد 6 ساعات من تطبيق الكريم تساوي 23% في الأسبوع الرابع، و 38.1% في الأسبوع 26 و 43.4% في الأسبوع 52 حيث لوحظ ازدياد نسب المرضى الذين يبدون هذا التحسن المركب

باستمرار العلاج بالأوكسيميتازولين خلال ال 52 أسبوع، تم متابعة المرضى بعد أسبوعين من إيقاف العلاج ولم يتم ملاحظة أي نكس .

- كما يمكن المقارنة مع دراسة **<Wei et al>**¹² في الصين عام 2021 وشملت 16 مريضاً مصاباً بوردية وجه. تم تقسيم الوجه لنصفين وفي النصف الأول تم إعطاء التيمولول مرة يومياً لمدة 4 أسابيع، وفي النصف الثاني من الوجه تم إعطاء محلول غفل. كان متوسط العمر 37.5 سنة، وكانت نسبة الإناث 87.5%. في مشعر CEA كانت نسبة الدرجة الثانية قبل العلاج 37.5% والدرجة الثالثة 62.5%، وفي مشعر PSA كانت نسبة الدرجة الثانية قبل العلاج 18.75% والدرجة الثالثة 81.25%. كانت نسبة تحسن مشعر CEA لدرجة على الأقل في مجموعة العلاج 75% وفي الغفل 37.5% مع فرق هام إحصائياً، وكانت نسبة تحسن مشعر PSA لدرجة على الأقل في مجموعة العلاج 87.5% وفي الغفل 43.75% مع فرق هام إحصائياً. كان التأثير الجانبي الوحيد حدوث تفاقم الحمى باليوم الأول عند 6.25% ، ولم يتم دراسة النكس .

- كما يمكن المقارنة مع دراسة **<Sajdeh et al>**¹¹ في إيران عام 2024 وشملت 15 مريضاً مصاباً بالوردية. تم علاج المرضى بكريم 1% oxymetazoline مدة 4 أسابيع. كانت نسبة الإناث 80%. كان متوسط مشعر CEA قبل العلاج 3.46 وبعد أسبوعين 2.6 وبعد 4 أسابيع 2.2 مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج. كان متوسط مشعر PSA قبل العلاج 3.26 وبعد أسبوعين 2.33 وبعد 4 أسابيع 2.06 مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج. لم يتم الإبلاغ عن أي تأثيرات جانبية، ولم يتم دراسة النكس.

- كان متوسط العمر في دراستنا 39.6 سنة، وفي دراسة **<Drleos et al>**¹⁰ كان متوسط العمر 53.1 سنة، وفي دراسة **<Wei et al>**¹² كان متوسط العمر 37.5 سنة.
- كانت نسبة الإناث في دراستنا 82.5%، وفي دراسة **<Drleos et al>**¹⁰ كانت نسبة الإناث 76.1%، وفي دراسة **<Wei et al>**⁽¹⁴⁾ كانت نسبة الإناث 87.5%، وفي دراسة **<Sajdeh et al>**¹¹ كانت نسبة الإناث 80%.
- عند مقارنة درجات مشعر CEA قبل العلاج في دراستنا في مجموعة الأوكسيميتازولين كانت نسبة الدرجة الثالثة 70% والدرجة الرابعة 30%، وفي مجموعة التيمولول كانت نسبة الدرجة الثالثة 75% والدرجة الرابعة 25%، وفي دراسة **<Drleos et al>**¹⁰ في مجموعة الأوكسيميتازولين باستخدام مشعر CEA كانت نسبة الدرجة الثالثة 76.6% والدرجة الرابعة 23.4%، وباستخدام مشعر SSA كانت نسبة الدرجة الثالثة 88.4% والرابعة 11.6% وفي دراسة **<Wei et al>**⁽¹²⁾ في مجموعة التيمولول باستخدام مشعر CEA كانت نسبة الدرجة الثانية 37.5% والدرجة الثالثة 62.5%.
- عند مقارنة درجات مشعر PSA قبل العلاج في دراستنا في مجموعة الأوكسيميتازولين كانت نسبة الدرجة الثالثة 75% والدرجة الرابعة 25%، وفي مجموعة التيمولول كانت نسبة الدرجة الثالثة 80% والدرجة الرابعة 20%، وفي دراسة **<Wei et al>**⁽¹²⁾ في مجموعة التيمولول باستخدام مشعر PSA قبل العلاج كانت نسبة الدرجة الثانية 18.75% والدرجة الثالثة 81.25%.
- عند مقارنة المتوسط الحسابي للمشعرات قبل العلاج كان متوسط مشعر CEA في دراستنا في مجموعة الأوكسيميتازولين 3.3 ومشعر ال PSA 3.25 ، وفي دراسة **<Sajdeh et al>**¹¹ كان المتوسط الحسابي لل CEA 3.46 وال PSA 3.26

- كانت نسبة التحسن في مشعر CEA في دراستنا في نهاية العلاج عند مرضى مجموعة الأوكسيميتازولين بمقدار درجة واحدة على الأقل 90% ، وكان التحسن متوسط عند 10% وجيد عند 25% وممتاز عند 55% ، وكان المتوسط الحسابي لمشعر CEA بعد أسبوعين وأربع أسابيع من العلاج في مجموعة الأوكسيميتازولين 2.6 و 2 على التوالي.
- وفي مجموعة التيمولول كانت نسبة التحسن بمقدار درجة واحدة على الأقل 80% ، وكان التحسن متوسط عند 55% وجيد عند 10% وممتاز عند 15% وفي دراسة **Draleos et al**¹⁰ في مجموعة الأوكسيميتازولين اعتمدت الدراسة على النجاح المركب في مشعري CEA و SSA بمقدار درجتين أو أكثر أما دراستنا اعتمدت التحسن بمقدار درجة واحدة على الأقل ، بالإضافة لاعتماد مشعر مغاير عن دراستنا وهو مشعر SSA مما يؤدي لعدم إمكانية المقارنة المباشرة للنتائج ، أظهرت الدراسة أن نسبة نجاح العلاج تساوي 23% في الأسبوع الرابع، و 38.1% في الأسبوع 26 و 43.4% في الأسبوع 52 وفي دراسة **Wei et al**⁽¹¹⁾ كانت نسبة تحسن مشعر CEA لدرجة على الأقل في مجموعة التيمولول 75% وفي الغفل 37.5% مع فرق هام إحصائياً وهو ما يتفق مع دراستنا بمجموعة التيمولول وفي دراسة **Sajdeh et al**⁽¹¹⁾ كان متوسط مشعر CEA بعد أسبوعين 2.6 وبعد 4 أسابيع 2.2 مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج وهو ما يتفق مع دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين.
- كانت نسبة التحسن في نهاية العلاج في دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين بمقدار درجة واحدة على الأقل وفق مشعر PSA 90% ، كما كان التحسن متوسط عند 10% وجيد 25% وممتاز عند 55% . وكان المتوسط الحسابي للمشعر في مجموعة الأوكسيميتازولين بعد أسبوعين وأربع أسابيع 2.5 و 1.8 على التوالي.

وفي مجموعة التيمولول كانت نسبة التحسن بمقدار درجة واحدة على الأقل 80%، كما كان التحسن في درجات الحمى متوسط عند 50% وجيد عند 10% و ممتاز عند 20% وفي دراسة

<Wei et al>⁽¹²⁾ كانت نسبة تحسن مشعر PSA لدرجة على الأقل في مجموعة التيمولول

87.5% وفي الغفل 43.75% مع فرق هام إحصائياً وهو ما يتفق مع دراستنا بمجموعة التيمولول وفي

دراسة **<Sajdeh et al>**⁽¹¹⁾ كان متوسط مشعر PSA بعد أسبوعين 2.33 وبعد 4 أسابيع 2.06

مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج ، وهو ما يتفق مع دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين.

• كانت نسبة النكس في دراستنا في مجموعة الأوكسيميتازولين 11.1%، وفي مجموعة التيمولول

43.75%، وفي دراسة **< Draleos et al >**¹⁰ في مجموعة الأوكسيميتازولين لم يتم ملاحظة

نكس خلال فترات المتابعة وهو ما يختلف عن نتائج دراستنا والذي ما يمكن تفسيره بقصر فترة

العلاج في دراستنا بالمقارنة مع دراسة **<Draleos et al>**⁽¹⁰⁾ بالإضافة إلى استمرار المتابعة

في دراستنا مدة شهرين في حين أنها استمرت أسبوعين فقط في دراسة **<Draleos et al>**⁽¹⁰⁾ .

• في دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين شملت التأثيرات الجانبية تطور اكزيما تخرشية مكان التطبيق

عند 3 مرضى بنسبة 15%، والحكة عند مريضين بنسبة 10%، والألم عند مريضين بنسبة 10%.

• **<Draleos et al>**⁽¹⁰⁾ في مجموعة الأوكسيميتازولين كانت نسبة التأثيرات الجانبية المرتبطة

بالعلاج 8.2%. كانت نسبة إيقاف العلاج بسبب التأثيرات الجانبية 3.2%.

أشيع التأثيرات الجانبية أكزيما موضع التطبيق 1.8% ،خدر موضع التطبيق 1.6% ،ألم موضع

التطبيق 1.1%، و حكة موضع التطبيق 1.1%، معظم التأثيرات الجانبية حدثت أول 90 يوم من

العلاج في حين أنها انخفضت بشكل كبير في ال 90 يوماً اللاحقة. ولم تجد دراسة **<Sajdeh**

et al>⁽¹¹⁾ أي تأثيرات جانبية.

- يمكن تفسير ارتفاع معدل حدوث التأثيرات الجانبية في دراستنا بمجموعة الأوكسيميتازولين باختلاف السواغات حيث أن المحلول يمتص بشكل أسرع من الكريم مما قد يسبب تركيز أعلى موضعياً للمادة الدوائية وهو مما يزيد احتمال التهيج والآثار الجانبية الموضعية، بالإضافة إلى وجود مواد حافظة ومذيبات مائية في المحلول قد تزيد من حدوث التهيج، بينما كريم أوكسيميتازولين يحوي على مكونات مرطبة تقلل من حدوث هذه الآثار الجانبية.
- وفي مجموعة التيمولول بدراستنا شملت التأثيرات الجانبية تطور اكزيما تخرشية مكان التطبيق عند 5 مرضى بنسبة 25٪، وتفاقم الحمى باليوم الأول عند 3 مرضى بنسبة 15٪ وفي دراسة **<Wei et al>**⁽¹²⁾ كان التأثير الجانبي الوحيد هو حوث تفاقم بالحمى الوجهية في اليوم الأول بنسبة 6.25٪ .
- يمكن تفسير ارتفاع معدل حدوث التأثيرات الجانبية بدراستنا عند مجموعة التيمولول نتيجة اختلاف شدة الوردية حيث شملت دراستنا مرضى من الدرجة الثالثة والرابعة بينما دراسة **<Wei et al>**¹² شملت مرضى من الدرجة الثانية والثالثة، حيث أنه كلما ازدادت شدة الوردية ازداد ضعف وظيفة الحاجز الجلدي وأصبح أكثر قابلية للتهيج.

الجدول (24) المقارنة مع الدراسات العالمية⁽¹⁾

< Sajdeh et al>	<Drleos et al>	مجموعة الأوكسيميتازولين في دراستنا	
إيران	الولايات المتحدة الأمريكية	سوريا	المكان
2024	2018	2025	الزمان
15	440	20	العينة
–	53.1	37.3	متوسط العمر
80%	76.1%	85%	نسبة الإناث
شملت مرضى من الدرجة الثالثة والرابعة وفق مشعري CEA,PSA	باستخدام مشعر CEA كانت نسبة الدرجة الثالثة 76.6% والدرجة الرابعة 23.4% وباستخدام مشعر SSA كانت نسبة الدرجة الثالثة قبل العلاج 88.4% والدرجة الرابعة 11.6%.	باستخدام مشعر CEA كانت نسبة الدرجة الثالثة 70% والدرجة الرابعة 30%، وباستخدام مشعر PSA كانت نسبة الدرجة الثالثة 75% والدرجة الرابعة 25%.	درجات المشعرات قبل العلاج
كان المتوسط الحسابي لمشعر CEA 3.46 وال PSA 3.26	–	كان المتوسط الحسابي لمشعر CEA قبل العلاج 3.3 وال PSA 3.25	متوسطات المشعرات قبل العلاج
–	في مجموعة الأوكسيميتازولين كانت نسبة التحسن المركب في مشعري CEA و SSA بمقدار درجتين أو أكثر تساوي 23% في الأسبوع الرابع، و 38.1% في الأسبوع 26 و 43.4% في الأسبوع 52	باستخدام مشعر CEA: كانت نسبة التحسن بمقدار درجة واحدة على الأقل 90% كان التحسن متوسط (درجة واحدة) عند 10% وجيد (درجتان) عند 25%	نسبة التحسن في المشعرات

		وممتاز (3-4) درجات عند 55% وباستخدام مشعر PSA كانت نسبة التحسن بمقدار درجة واحدة على الأقل 90% كان التحسن متوسط (درجة واحدة) عند 10% وجيد (درجتان) عند 25% وممتاز (3-4) درجات عند 55%	
متوسطات المشعرات في الأسابيع 2 و 4	كان متوسط مشعر CEA في الأسبوع الثاني 2.6 والأسبوع الرابع 2 كان متوسط مشعر PSA في الأسبوع الثاني 2.5 وفي الأسبوع الرابع 1.8	-	كان متوسط مشعر CEA في الأسبوع الثاني 2.6 وفي الأسبوع الرابع 2.2 مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج كان متوسط مشعر PSA في الأسبوع الثاني 2.33 وفي الأسبوع الرابع 2.06 مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج
النكس	كانت نسبة النكس 11.1% بعد إيقاف العلاج بمدة شهرين	لم يتم ملاحظة نكس خلال فترات المتابعة والتي استمرت أسبوعين بعد إيقاف العلاج	لم يتم دراسة النكس
التأثيرات الجانبية	شملت التأثيرات الجانبية تطور أكزيما تخريشية مكان التطبيق بنسبة 15%، والحكة بنسبة 10%، والألم بنسبة 10%.	أكزيما موضع التطبيق 1.8% ،خدر موضع التطبيق 1.6% ،ألم موضع التطبيق 1.1%، و حكة 1.1%،	لم يتم تسجيل أي تأثيرات جانبية

جدول (25) المقارنة مع الدراسات العالمية(2)

<Wei et al>	مجموعة التيمولول في دراستنا	
الصين	سوريا	المكان
2020	2025	الزمان
16	20	العينة
37.5	41.9	متوسط العمر
87.5%	80%	نسبة الإناث
باستخدام مشعر CEA كانت نسبة الدرجة الثانية 37.5% والدرجة الثالثة 62.5%	كانت نسبة الدرجة الثالثة 75% والدرجة الرابعة 25%	نسبة المشعر CEA قبل العلاج
باستخدام مشعر PSA قبل العلاج كانت نسبة الدرجة الثانية 18.75% والدرجة الثالثة 81.25%	كانت نسبة الدرجة الثالثة 80% والدرجة الرابعة 20%	نسبة المشعر PSA قبل العلاج
نسبة تحسن مشعر CEA بمقدار درجة على الأقل في نصف الوجه المعالج بالتيمولول 75% وفي النصف المعالج بمحلول الغفل 37.5% مع وجود فرق هام إحصائياً	نسبة التحسن بمقدار درجة واحدة على الأقل 80%	نسبة التحسن في مشعر CEA بمقدار درجة على الأقل
كانت نسبة تحسن مشعر PSA لدرجة على الأقل في نصف الوجه المعالج بالتيمولول 87.5% وفي النصف المعالج بمحلول غفل 53.75% مع وجود فرق هام إحصائياً	نسبة التحسن بمقدار درجة واحدة على الأقل 80%	نسبة التحسن بمشعر PSA بمقدار درجة واحدة على الأقل
لم يتم دراسة النكس	كانت نسبة النكس في مجموعة التيمولول 43.75%	النكس
كان التأثير الجانبي الوحيد هو تفاقم الحمى عند 6.25% خلال اليوم الأول	بدراستنا شملت التأثيرات الجانبية تطور اكزيما تخريشية مكان التطبيق عند 5 مرضى بنسبة 25%، وتفاقم الحمى باليوم الأول عند 3 مرضى بنسبة 15%	التأثيرات الجانبية

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- وجدت دراستنا الأوكسيميتازولين أكثر فعالية من التيمولول في علاج الحمى الوجهية الثابتة عند مرضى النمط الأول من الوردية حيث أدى لانخفاض أكبر بدرجات الحمى مع وجود فرق هام إحصائياً ، كما كان الأوكسيميتازولين أفضل من حيث نسبة النكس.
- كما وجدنا أن معدل حدوث الآثار الجانبية في مجموعة الأوكسيميتازولين أقل من التيمولول.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عينة أوسع
- إجراء دراسة لفترة زمنية أطول.
- إجراء دراسة للمقارنة مع علاجات أخرى

المراجع

1. Andrusiewicz A, Khimuk S, Mijas D. Molecular Mechanisms in the Etiopathology of Rosacea—Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(23):11292.
2. Rodrigues-Braz D, Zhao M, Yesilirmak N. Cutaneous and ocular rosacea: Common and specific physiopathogenic mechanisms and study models. *Mol Vis*. 2021;27:323-353.
3. Bonamigo RR, Barea P, Peruzzo J, et al. Clinical-demographic profile, aggravating factors, comorbidities, and quality of life in patients with Rosacea: a Brazilian multicenter study (GBPER: Brazilian Research and Studies Group on Rosacea). *An Bras Dermatol*. 2025;100(5):501160.
4. Holmes AD, Spoendlin J, Chien AL. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):156-166.
5. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Rosacea comorbidities and future research: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):167-170.
6. Haber R, El Gemayel M. Comorbidities in rosacea: A systematic review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):786-792.e8.
7. Halioua B, Cribier B, Frey M, Tan J. Feelings of stigmatization in patients with rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(1):163-168.
8. Baldwin HE, Harper J, Baradaran S. Erythema of Rosacea Affects Health-Related Quality of Life: Results of a Survey Conducted in Collaboration with the National Rosacea Society. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(4):725-734.
9. van Zuuren EJ. Rosacea. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(18):1754-1764.
10. 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(6):1156-1163.
11. Sajdeh F, Samadi A, Naeimifar A, et al. Efficacy and Safety of Oxymetazoline 1% Cream for the Treatment of Mild to Moderate Facial Rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2025;24(4).
12. Wei D, Hamblin MR, Wen X. A randomized, controlled, split-face study of topical timolol maleate 0.5% eye drops for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):3968-3973.
13. Oge' LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2015;92(3):187-196.
14. Tavassoli S, Wong N, Chan E. Ocular manifestations of rosacea: A clinical review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(2):104-117.

15. van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD,. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):457-465.
16. Baldwin HE, Harper J, Baradaran S. Erythema of Rosacea Affects Health-Related Quality of Life: Results of a Survey Conducted in Collaboration with the National Rosacea Society. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9(4):725-734.
17. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A,. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. Published online May 31, 2018.
18. 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(6):1501-1510.
19. Patel N V, Gupta N, Shetty R. Preferred practice patterns and review on rosacea. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(4):1382-1390.
20. Jabbehdari S, Memar OM, Caughlin B. Update on the pathogenesis and management of ocular rosacea: an interdisciplinary review. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(1):22-33.
21. Wienholtz NKF, Christensen CE, Zhang DG, et al. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1026447.
22. Tu KY, Jung CJ, Shih YH. Therapeutic strategies focusing on immune dysregulation and neuroinflammation in rosacea. *Front Immunol*. 2024;15.
23. Wei F, Li L, Kong Y, et al. Evidence for the Clinical Association between Demodex and Rosacea: A Review. *Dermatology*. 2024;240(1):95-102.
24. Geng RSQ, Bourkas AN, Mufti A. Rosacea: Pathogenesis and Therapeutic Correlates. *J Cutan Med Surg*. 2024;28(2):178-189.
25. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ. Staphylococcus epidermidis: A possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):49-52.
26. Buechner SA. Rosacea: An Update. *Dermatology*. 2005;210(2):100-108.
27. Sánchez-Pellicer P, Eguren-Michelena C, García-Gavín J, et al. Rosacea, microbiome and probiotics: the gut-skin axis. *Front Microbiol*. 2024;14.
28. Guertler A, Hering P, Pacífico C, et al. Characteristics of Gut Microbiota in Rosacea Patients—A Cross-Sectional, Controlled Pilot Study. 2024;14(5):585.
29. Chen C, Wang P, Zhang L, et al. Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates. *Biomedicines*. 2023;11(8):2153.
30. Morgado-Carrasco D, Granger C, Trullas C, Piquero-Casals J. Impact of ultraviolet radiation and exposome on rosacea: Key role of photoprotection in optimizing treatment. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(11):3415-3421.
31. Grafanaki K, Bakoli Sgourou D, Maniatis A. The exposomal imprint on rosacea: More than skin deep. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Published online October 13, 2025.

32. Passeron T, Krutmann J, Andersen ML, Katta R. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(S4):4-25.
33. Rainer BM, Kang S, Chien AL. Rosacea: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1361574.
34. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584-587.
35. Esther J, Jerry Tan, Mireille M. Rosacea. In: *Rook's Textbook of Dermatology*. 10th ed. 2024:2536-2537.
36. Powell FC. Rosacea. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(8):793-803.
37. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):148-155.
38. Chauhan R, Loewenstein SN, Hassanein AH. <p>Rhinophyma: Prevalence, Severity, Impact and Management</p>. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;Volume 13:537-551.
39. Ghanem VC, Mehra N, Wong S. The Prevalence of Ocular Signs in Acne Rosacea. *Cornea*. 2003;22(3):230-233.
40. Tan J, Almeida LMC, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global <scp>ROS</scp> acea <scp>CO</scp> nsensus (<scp>ROSCO</scp>) panel. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(2):431-438.
41. Akpek EK, Merchant A, Pinar V. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology*. 1997;104(11):1863-1867.
42. Paiva-Santos AC, Gonçalves T, Peixoto D, et al. Rosacea Topical Treatment and Care: From Traditional to New Drug Delivery Systems. *Mol Pharm*. 2023;20(8):3804-3828.
43. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):327-341.
44. Khokhar O, Khachemoune A. A Case of granulomatous rosacea: Sorting granulomatous rosacea from other granulomatous diseases that affect the face. *Dermatol Online J*. 2004;10(1).
45. Koh H, Ng S, Tan W. Rosacea fulminans. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(3):272
46. Demir O, Tas IS, Gunay B. A Rare Dermatologic Disease in Pregnancy: Rosacea Fulminans- Case Report and Review of the Literature. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(8):1438-1441.
47. Walsh RK, Endicott AA, Shinkai K. Diagnosis and Treatment of Rosacea Fulminans: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):79-86.

48. Zhang H, Tang K, Wang Y. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):13-24.
49. van der Linden MM, Arents BW, van Zuuren EJ. Diagnosis and Treatment of Morbihan's Disease: A Practical Approach based on Review of the Literature. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2023;16(10):22-30.
50. Yvon C, Mudhar HS, Fayers T, et al. Morbihan Syndrome, a UK Case Series. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020;36(5):438-443.
51. Smith LA, Cohen DE. Successful Long-term Use of Oral Isotretinoin for the Management of Morbihan Disease. *Arch Dermatol*. 2012;148(12):1395.
52. Guimarães MJ, Lopes AG, Vieira AP. Morbihan Disease: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Acta Med Port*. 2023;37(2):145-146.
53. Fei W, Han Y, Li A, et al. Summarization and comparison of dermoscopic features on different subtypes of rosacea. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(12):1444-1450.
54. Siona N. Rosacea and related disorders. In: *Bologna*. Vol 1. 5th ed. 2024:610-621.
55. Cribier B. Rosacea under the microscope: characteristic histological findings. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013;27(11):1336-1343.
56. Cribier B. Pathophysiology of rosacea: redness, telangiectasia, and rosacea. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138:S184-S191.
57. Norbert R, Irina G. Other Eczematous Eruptions. In: *Bologna*. Vol 1. 5th ed. 2024:13.
58. Maeve A, Alan D. Atopic Dermatitis. In: *Bologna*. Vol 1. 2024th ed.:231.
59. Lela A, Victoria P. Lupus Erythematosus. In: *Bologna*. Vol 1. 5th ed. 2024:677.
60. Ruth A, Joseph L. Dermatomyositis. In: *Bologna*. Vol 1. 5th ed. 2024:692.
61. Andrea L, Amanda M, Leah E. Acne Vulgaris. In: *Bologna*. Vol 1. 5th ed. 2024:595.
62. Franco R. Mucinosis. In: *Bologna*. Vol 1. 5th ed. 2024:764.
63. Boni E, Lauren C, Katherine M. Fungal Diseases. In: *Bologna*. Vol 1. 5th ed. 2024:1352.
64. Bhandary SK, Ranganna BU. Lupus vulgaris of external nose. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2008;60(4):373-375.
65. Misha A, Karolyn A. Non-infectious Granulomas. In: *Bologna*. Vol 1. 5th ed. 2024:1663.
66. Del Rosso JQ, Baum EW. Comprehensive medical management of rosacea: an interim study report and literature review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2008;1(1):20-25.
67. Schaller M, Schöfer H, Homey B, et al. Rosacea Management: Update on general measures and topical treatment options. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14(S6):17-27.
68. Clanner-Engelshofen BM, Bernhard D, Dargatz S, et al. S2k guideline: Rosacea. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022;20(8):1147-1165.

69. Sharma A, Kroumpouzou G, Kassir M, et al. Rosacea management: A comprehensive review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(5):1895-1904.
70. Baldwin H, Santoro F, Lachmann N. A novel moisturizer with high sun protection factor improves cutaneous barrier function and the visible appearance of rosacea-prone skin. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):1686-1692.
71. Paiva-Santos AC, Gonçalves T, Peixoto D, et al. Rosacea Topical Treatment and Care: From Traditional to New Drug Delivery Systems. *Mol Pharm*. 2023;20(8):3804-3828.
72. Cline A, McGregor SP, Feldman SR. Medical Management of Facial Redness in Rosacea. *Dermatol Clin*. 2018;36(2):151-159.
73. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018;7:1885.
74. Al Mokadem SM, Ibrahim ASM, El Sayed AM. Efficacy of Topical Timolol 0.5% in the Treatment of Acne and Rosacea: A Multicentric Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020;13(3):22-27.
75. Mohamed RR, Mahmoud Mohamed LG, Mansour M. Topical 10% Tranexamic Acid with and without Microneedling in the Treatment of Erythematotelangiectatic Rosacea: A Split-face Comparative Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2024;17(2):47-51.
76. Alsaati AA, Alsaadoun D, Kinkar LI. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin A for the Treatment of Rosacea: A Systematic Review. *Cureus*. Published online December 29, 2023.
77. Hofmann MA, Lehmann P. Physical modalities for the treatment of rosacea. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2016;14(S6):38-43.
78. Zhai Q, Cheng S, Liu R, Xie J. Meta-Analysis of the Efficacy of Intense Pulsed Light and Pulsed-Dye Laser Therapy in the Management of Rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(12):3821-3827.
79. Kuang AW, DuBois J, Attar M, Ahluwalia G. Clinical Pharmacokinetics of Oxymetazoline Cream Following Topical Facial Administration for the Treatment of Erythema Associated With Rosacea. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(2):213-220.
80. Shanler SD. Successful Treatment of the Erythema and Flushing of Rosacea Using a Topically Applied Selective α 1-Adrenergic Receptor Agonist, Oxymetazoline. *Arch Dermatol*. 2007;143(11):1369. doi:10.1001/archderm.143.11.1369
81. Del Rosso JQ, Tangheiti E. Topical Oxymetazoline Hydrochloride Cream 1% for the Treatment of Persistent Facial Erythema of Rosacea in Adults: A Comprehensive Review of Current Evidence. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(3):32-37.
82. Yuan X, Yin D. Benefits and safety of Oxymetazoline cream 1% on rosacea-associated erythema: A systematic review and analysis of clinical evidence. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):103-110.
83. Hoover RM, Erramouspe J. Role of Topical Oxymetazoline for Management of Erythematotelangiectatic Rosacea. *Annals of Pharmacotherapy*. 2018;52(3):263-267.

84. Alzaid M, Al-Naseem A, Al-Niaimi F, Ali FR. Topical timolol in dermatology: infantile haemangiomas and beyond. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(5):819-832.
85. Wei D, Hamblin MR, Wen X. A randomized, controlled, split-face study of topical timolol maleate 0.5% eye drops for the treatment of erythematotelangiectatic rosacea. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(12):3968-3973.
86. Dall'Oglio F, Nasca MR, Micali G. Emerging topical drugs for the treatment of rosacea. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021;26(1):27-38.
87. Pawar MK. Treatment of painful and deep fissures of the heel with topical timolol. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):e3-e4.
88. Kimwattananukul K, Noppakun N, Asawanonda P. Topical 0.5% Timolol Maleate Significantly Enhances Skin-Barrier Restoration After Fractional Carbon Dioxide Laser Treatment for Acne Scars. *Lasers Surg Med*. 2021;53(5):610-615.
89. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, et al. Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):184-190.
90. Martin S, Jörg B. MANAGEMENT OF ROSACEA. In: *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th ed. 2019:1439-1440.
91. Lee GL, Zirwas MJ. Granulomatous Rosacea and Periorificial Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2015;33(3):447-455.
92. Anzengruber F, Czernielewski J, Conrad C, et al. Swiss S1 guideline for the treatment of rosacea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(11):1775-1791.
93. Layton AM, Schaller M, Homey B, et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(12):2405-2410.
94. Del Rosso JQ. Management of facial erythema of rosacea: What is the role of topical α -adrenergic receptor agonist therapy? *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):S44-S56.
95. Kellogg DL. Thermoregulatory and thermal control in the human cutaneous circulation. *Frontiers in Bioscience*. 2010;S2(3):105.
96. Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev*. 2001;53(2):319-356.
97. Piwnica D, Rosignoli C, de Ménonville ST, et al. Vasoconstriction and anti-inflammatory properties of the selective α -adrenergic receptor agonist brimonidine. *J Dermatol Sci*. 2014;75(1):49-54.
98. Shanler SD. Successful Treatment of the Erythema and Flushing of Rosacea Using a Topically Applied Selective α 1-Adrenergic Receptor Agonist, Oxymetazoline. *Arch Dermatol*. 2007;143(11):1369.

99. Gold LM, Draelos ZD. New and Emerging Treatments for Rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):457-461.
100. Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(1):56-61.
101. Lin Z, Zhang B, Yu Z, Li H. The effectiveness and safety of topical β -receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: A meta-analysis including 20 studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(2):199-209.
102. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical Timolol Gel for Infantile Hemangiomas: A Pilot Study. *Arch Dermatol*. 2010;146(5).
103. Hsu CC, Lee JYY. Pronounced facial flushing and persistent erythema of rosacea effectively treated by carvedilol, a nonselective β -adrenergic blocker. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(3):491-493.
104. Li Y, Chen X, Lei T. Inhibitory effect of timolol on topical glucocorticoid-induced skin telangiectasia. *Mol Med Rep*. Published online July 9, 2018.
105. Tsai J, Chien AL, Kim N, et al. Topical timolol 0.5% gel-forming solution for erythema in rosacea: A quantitative, split-face, randomized, and rater-masked pilot clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):1044-1046.

الملاحق

SYRIAN ARAB REPUBLIC

Damascus University

Faculty Of Medicine



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة مقارنة فعالية محلول أوكسيميتازولين 1% مقابل محلول

تيمولول 0.5% في علاج الحمى الوجهية الثابتة في الوردية

أنا الطيبة رؤى بلال الصفوه طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلدية
والزهريّة في كليّة الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى مقارنة فعالية
محلول أوكسيميتازولين 1% مقابل محلول تيمولول 0.5% في علاج الحمى الوجهية الثابتة
في الوردية.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

- في الزيارة الأولى تم تشخيص وردية الوجه سريرياً وتقييم درجة الحمى وفق مشعري
CEA&PSA وإجراء تصوير فوتوغرافي للآفات بعد أخذ موافقة المريض
- التأكد من توفر شروط الدراسة وغياب شروط الاستبعاد عن طريق أخذ قصة سريرية
مفصلة.
- إطلاع المريض على الدراسة ثم أخذ الموافقة المستنيرة.

- تم توزيع المرضى في مجموعتين عشوائياً:
- -المجموعة الأولى: 20 مريض المرضى ذوي العدد الفردي تم تطبيق محلول تيمولول 0.5% مرة مساءً وتطبيق واقي شمسي قبل التعرض للشمس بربع ساعة مدة 8 أسابيع.
- -المجموعة الثانية : 20 مريض المرضى ذوي العدد الزوجي تم تطبيق محلول أوكسيميتازولين 1% مرة مساءً وتطبيق واقي شمسي قبل التعرض للشمس بربع ساعة مدة 8 أسابيع.
- تم متابعة المرضى كل أسبوعين حتى انتهاء الفترة العلاجية التي استمرت 8 أسابيع ،حيث في كل زيارة تم تقييم شدة الحمى وفق مشعري CEA&PSA وسؤال المريض عن الآثار الجانبية الملاحظة أثناء العلاج.
- الفعالية العلاجية(نجاح العلاج) تم تقييمها في الأسبوع 8 حيث تم تعريفها بأنها تمثل تحسن الحمى بمقدار درجة واحدة على الأقل.
- كما تم تقييم درجات التحسن في الحمى في الأسبوع 8 كما يلي:
- تحسن ممتاز: تحسن 3-4 درجات
- تحسن جيد: تحسن درجتين
- تحسن متوسط: تحسن درجة
- عدم تحسن
- كما تم دراسة النكس حيث تم تعريفه على أنه تقاوم الحمى بمقدار درجة واحدة أو أكثر بعد 8 أسابيع من نجاح العلاج.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / العلاج المشارك) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة

من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل
هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجرة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة فعالية وأمان كل من محلول التيمولول 0.5% و محلول الأوكسيميتازولين 1% في علاج الحمى الوجهية للوردية .

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث،
وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في
الانسحاب في أيّ وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشارك ()

التوقيع

التاريخ / / .

دمشق في / / .

د. رؤى بلال الصفوه

البريد الإلكتروني Rakoosh.saf@gmail.com

استبيان مرضى الوردية

رقم المريض:.....

الاسم:..... الجنس: ذكر ☐ أنثى ☐ الحالة العائلية:.....

العمر:..... سنة رقم الهاتف الجوال:.....

السكن:.....

التاريخ:.....

السوابق المرضية والدوائية والتحصينية:.....

العلاج المطبق: محلول أوكسيميتازولين ☐ محلول تيمولول ☐

الزيارات	CEA	PSA
0		
1		
2		
3		
4		
5		
6		

التأثيرات الجانبية:

الزيارات	تفاقم الحمى باليوم الأول	أكزيما تخريشية مكان التطبيق	ألم مكان التطبيق	حكة مكان التطبيق
0				
1				
2				
3				
4				

اسم المشارك في البحث:.....

اسم الباحث:.....

التوقيع:.....

التوقيع:.....

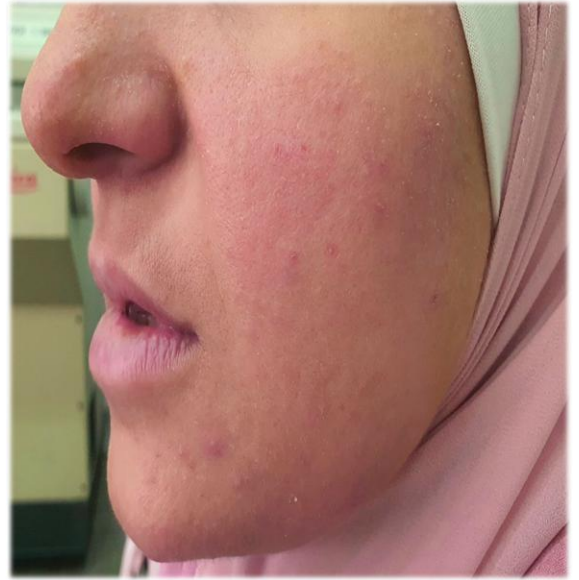
صور بعض المرضى:

مجموعة الأوكسيميتازولين:

مریضة (1): نلاحظ تحسن الحماى بمقدار 3 درجات وفق مشعر

CEA ودرجتین وفق مشعر PSA

قبل العلاج: CEA:4 PSA:4



بعد 8 أسابيع: CEA: 1 PSA:2



مریضة (2): نلاحظ عدم تحسن الحمى في نهاية العلاج

CEA:4 PSA:4

قبل العلاج:



CEA:4 PSA:4

بعد 8 أسابيع:



مریضة (3) نلاحظ تحسن الحمى بمقدار درجتین وفق مشعر

CEA ودرجتین وفق مشعر PSA

CEA:3 PSA:4

قبل العلاج:



CEA1 PSA 2

بعد 8 أسابيع:



مجموعة التيمولول:

المریضة (4): نلاحظ تحسن الحماى بمقدار 3 درجات وفق مشعر

CEA ودرجة وفق مشعر PSA

CEA:3 PSA:3

قبل العلاج:



CEA: 0 PSA: 2

بعد 8 أسابيع:



مریضة (5): نلاحظ عدم تحسن الحمى في نهاية العلاج

CEA:3 PSA:3

قبل العلاج:



CEA:3 PSA:3

بعد 8 أسابيع:



مریضة (6) نلاحظ تحسن الحمى بمقدار درجة وفق مشعر

CEA ودرجة وفق مشعر PSA

قبل العلاج : CEA 3 PSA 3



بعد 8 أسابيع : CEA 2 PSA 2



Abstract

Background: Rosacea is a chronic inflammatory skin disorder. Oxymetazoline and timolol are topical treatments that have been shown to improve persistent facial erythema in several studies.

Objective: To compare the efficacy of 1% Oxymetazoline solution with 0.5% Timolol solution in treating persistent facial erythema in rosacea patients.

To determine and compare the side effects associated with both treatments.

Materials and Methods: A prospective, randomized, open-label, controlled trial included 40 patients, who were divided into two groups. The first group received 1% Oxymetazoline topical solution, while the second group received 0.5% Timolol topical solution. In both groups, the solution was applied once in the evening, and a sunscreen was applied 15 minutes before sun exposure. The treatment duration was 8 weeks, with follow-up for relapse for 2 months after discontinuation of the treatment.

Results: In the Oxymetazoline group, the improvement by at least one grade according to the CEA and PSA scores was 90%, whereas in the Timolol group, the improvement was 80%, with no statistically significant difference. However, the improvement in erythema grades was greater in the Oxymetazoline group compared to the Timolol group, with a statistically significant difference. The study also revealed a statistically significant difference in terms of side effects and relapse rates, with the Timolol group showing a higher incidence of side effects and relapse compared to the Oxymetazoline group.

Conclusions: The study found that oxymetazoline outperforms timolol in the treatment of persistent facial erythema in moderate to severe rosacea, showing a greater improvement in erythema scores with a statistically significant difference. Oxymetazoline was also better in terms of relapse and side effects.

Keywords: Rosacea, Persistent Facial Erythema, Timolol, Oxymetazoline.

Syrian Arab Republic Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venereology



A Comparative Study of Efficacy of Oxymetazoline Solution 1% versus Timolol Solution 0.5% in the Treatment of Persistent Facial Erythema Associated with Rosacea

Prepared by:

Dr. Ruaa Bilal Al-Safwah

Supervised by:

Prof. Dr. Nidal Hamadi

Academic Year:

2026