الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية والزهرية

فعالية كريم البيرميثرين5% في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

Efficacy of Permethrin cream 5% for the treatment of the papulopustular rosacea.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلدية والزهرية

أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعداد

طالبة الدراسات العليا: دلال دللول

برئاسة:
أ.م.د منال صلاح الدين محمد

بإشراف:
أ.م.د فايز دغلاوي

2017م/ 1438ه

فهرس المحتويات	رقم الصفحة
أولاً: الدراسة النظرية	3
التعريف	4
الوبائيات	5
الآلية المرضية	5
التظاهرات السريرية	8
الاختلاطات	18
التشريح المرضي	19
التشخيص التفريقي	22
الإنذار	23
العلاج	23
البيرميترين الموضعي	28
المترونيدازول الموضعي	30
ثانياً: الدراسة العملية	32
الملخص	33
أولاً: مقدمة البحث	34
ثانياً: طرق ومواد البحث	35
ثالثاً: النتائج	41
رابعاً: التحليل والمناقشة	63
خامساً: المقارنة مع الدراسات العالمية	66
سادساً: الخلاصة	69
سابعاً: التوصيات	70
المراجع	71

أولاً: الدراسة النظرية

الوردية

Rosacea

التعريف:

الوردية مرض جلدي مزمن يصيب البالغين مع تنوع التظاهرات السريرية، يعتبر هذا المرض مشوهاً من الناحية الجمالية للمريض لكنه غير خطير. [1]

يصيب المناطق البارزة من الوجه، حيث يتميز بتوهج متردد، حمامى ثابتة، وتوسع شعريات، بالإضافة لنوبات التهاب تتظاهر بتورم ووذمة غير انطباعية، حطاطات وبثرات.[2]

لاتترافق هذه العلامات معاً بشكل دائم، لذلك وجود واحد أو أكثر من العلامات التالية مع توزع وجهي مركزي يعتبر ذو دلالة مهمة لتشخيص الوردية:

توهج، حمامى غير عابرة، حطاطات وبثرات، توسع شعريات.[3]

تطلق تسمية العد الوردي بشكل مكافئ للوردية، ومن الأفضل تجنب هذه التسمية كي لايحدث التباس مع العد الشائع الذي هو مرض يصيب الوحدة الشعرية الزهمية، يختلف تماماً عن الوردية من حيث الوبائيات والآلية المرضية والتبدلات النسيجية.[4]

تتضمن العوامل المثيرة للتوهج: العواطف والضغوط النفسية[5]، المشروبات الساخنة[6]، الكحول والأطعمة مثل الجبنة والشوكولا، وبعض الأدوية كالنتروغليسرين والنياسين، الطقس البارد والطقس الحار، سن اليأس، [7] البهارات والجهد والحرارة والستيروئيدات القشرية،[8] التعرض للشمس. [9]

خلافاً للاعتقاد السائد الحرارة وليست الكافئين الموجود في المشروبات الساخنة هي المسؤولة عن التوهج.[5]

الوبائيات:

الوردية مرض شائع، وهي أكثر شيوعاً عند ذوي البشرة الفاتحة، على الرغم من حدوثه عند كل أنماط الجلد بما فيهم السود (من الصعب مشاهدة الحمامى)، لكنها أوضح عند ذوي البشرة الفاتحة.[10]

بيانات الوقوع الدقيقة منخفضة لأنه لايوجد تعريف موحد للمرض والصعوبة تكمن في تحديد أي درجة من اللون الوردي للوجنتين عند المريض يمكن اعتباره أنه مصاب بالوردية .[1]

تبلغ نسية انتشاره بين0.5-10 %.[7]

تصيب الوردية النساء أكثر من الذكور خاصة بين عمر 36-50 سنة، لكن الفيمة تحدث بشكل أكبر عند الذكور.[11]

رغم كون الوردية مرض متوسطي العمر إلا أنها قد تشاهد بأي عمر بما فيهم الأطفال. [12]

الآلية المرضية:

إمراضيته متعددة العوامل لكنها مرتبطة بشكل واضح بفرط الفعالية الوعائية .[1]

اقترحت عدة نظريات :

*الأشعة فوق البنفسجية:

افترض Mark أن أذية الأنسجة الضامة بالأدمة المحدثة بأشعة الشمس غالباً هي الحدثية البدئية، ممايتنتج عنها سوء في وظيفة الأوعية الدموية، أذية البطانة الوعائية، الارتشاح والتسريب الوعائي وبالتالي الوذمة والالتهاب.[2]

*التبدلات الوعائية:

اقترح مؤلفون آخرون أن الارتكاس الوعائي الشاذ يلعب الدور الرئيسي في الإمراضية.[13]

حيث لوحظ أن الأطعمة والأدوية التي تحرض التوسع الوعائي الوجهي تفاقم تطور الوردية، كما يعتقد أن موسعات الأوعية تسبب تسرب كمية قليلة من البلازما تحرض استجابة التهابية تتعزز بالنوبات المتتالية من توسع الأوعية .[14]

أظهر تقييم الجريان الدموي بالدوبلر الليزري زيادة في الجريان الدموي في الآفات الحطاطية البثرية مقارنة بالحمامى[15]، وبتنظير الشعريات الدموية لوحظ وجود تبدلات توسعية وعائية وتشكل وعائي جديد في نمط توسع الشعريات الحمامي للوردية، ولم تشاهد هذه التبدلات بالطية الظفرية بل كانت محصورة بالوجه[16].

كما لوحظ زيادة التعبير عن مستقبلات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية

(Vascular endothelial growth factor) في الجلد المصاب مما يقترح دوره في تواسط التبدلات الوعائية الالتهابية.[17]

وأخيراً ترافق الوردية مع الشقيقة يدعم هذه النظرية.[18]

*خلل نظام المناعة البدئي:

لوحظ نقص في مستويات مضادات الأكسدة في الجلد المصاب، حيث وجد انخفاض في مستوى سوبر أوكسيد ديسموتاز Superoxide dismutase في الأوعية الدموية[19]، وهذا يفسر التأثير العلاجي للصادات كالتتراسكلين والأزيتروميسين والميترونيدازول لما تتمتع به من خصائص مضادة للأكسدة[20].

الـ Cathelicidin هو ببتيد داخلي المنشأ مضاد للجراثيم يشكل مكون من نظام المناعة البدئي، وهو قادرعلى قتل العضويات الدقيقة[21] ، المكون الفعال منه هو LL-37 ينفصل عنه بواسطة أنزيم السيرين بروتياز الذي تزداد فعاليته في مرضى الوردية مما يقترح دور الـ Cathelicidin في إمراضية الوردية .[22]

*الالتهاب عصبي المنشأ:

تنخفض عتبة الحساسية للمحرضات المختلفة بما فيها الحرارة في الجلد المصاب، ممايفسر حس الحرق المميز للوردية، وإن هذا الانخفاض قد يكون ناتج عن التهاب الجلد عصبي المنشأ.[15]

على الرغم من أن الوردية لا تصنف كمرض جلدي عصبي لكن لوحظ بقوة أن التوهج متواسط بوسائط عصبية وظيفية لذلك قد يكون للوردية قاعدة عصبية ،كما لوحظ زيادة وقوع الوردية عند مرضى داء باركنسون .[23]

لكن نظرا لعدم ترافق التوهج مع التعرق، اقترح بأن التوهج في الوردية ناتج عن مواد فعالة وعائياً أكثر من كونها آلية عصبية انعكاسية،[24]ومع ذلك تبقى كلتا الآليتان محتملة.[4]

تتضمن الوسائط المحتملة: السيروتونين، البراديكينين، البروستاغلاندين، [25] الغاسترين، البروتينات الأفيونية، المادة P ترتفع عند بعض المرضى ولكن ليس دائماً[26]

يدعم التأثير العلاجي للمضادات الأفيونية كالنالوكسين Naloxone دور الببتيدات الأفيونية في الآلية الإمراضية.[27]

*الآلية الإنتانية:

إن العلاقة بين الوردية وبعض الأمراض الهضمية محتملة وهناك الكثير من الدراسات التي درست هذا الموضوع، منها درست العلاقة بين الوردية وأدواء الأمعاء الالتهابية حيث لوحظ زيادة خطر الإصابة بالوردية عند مرضى داء كرون والتهاب الكولون القرحي، [28] ومنها درست العلاقة بين الوردية والملوية البوابية ، ففي إحدى الدراسات غير المضبوطة وصلت نسبة الترافق بين الوردية والإنتان بالملوية البوابية حتى نسبة 100%[29]، بينما كانت النسبة مماثلة للشاهد في الدراسات المضبوطة[30]، وأحياناً أعلى من الشاهد[31].

ارتفعت إمكانية الترافق بين الإنتان بالملوية البوابية وشدة الوردية [32]، وكانت أكثر شيوعاً عند مرضى الشكل الحطاطي البثري مقارنة بالشكل الحمامي مع توسع شعريات.[33]

لكن اعتبرت دراسات أخرى أن هذا الترافق محض صدفة لحالتين شائعتين حدث أن استجابت لنفس الأدوية.[34-35]

تم اقتراح دور العث Mite في إمراضية الوردية مثل الدويدية الجريبية *Demodex folliculorum* و الدويدية الصغيرة *Demodex brevis* ، الإحتشار بهذه العضيات شائع للغاية في الجمهرة العامة ووصل نسبته حتى 100% في إحدى الدراسات.[36]

الدويدية الجريبية من مفصليات الأرجل التي تعيش داخل لمعة الوحدات الجريبية الزهمية للرأس وتعتبر متورطة في إمراضية الوردية ، توجد بشكل مسيطر بالوحدات الجريبية الزهمية كبيرة الحجم ولوحظت بأعداد أكبر عند مرضى الوردية بالمقارنة مع الأشخاص الطبيعين ،[37-38] حيث اقترحت بعض النظريات أن خلل الجهاز المناعي يتيح الفرصة

لزيادة تكاثر الدويدية الجريبية التي بدورها تخترق الأدمة مما يحرض استجابة مناعية بشكل مفاجئ تتجلى سريرياً بالحطاطات والبثرات.[39]

لوحظ تواجد الدويدية الصغيرة في الجريبات الشعرية في الأجفان والرموش وغدد ميبوميوس[40-41]، مما يقترح دورها بالإمراضية لكل من التهاب الأجفان والتهاب غدد ميبوميوس.[42-43-44]

كما أظهرت بعض الدراسات النسيجية ترافق وجود الدويدية مع الوردية بنسبة 19% وحتى أقل في المقاطع النسيجية.[45-46-47]

ربما المجموعات الزائدة من الدويدية قد تكون نتيجة أكثر من كونها سبباً للوردية .[1]

حديثاً تم اعتبار الوردية تظاهرة لمرضى الإيدز،[48] وكذلك الأمر بالنسبة للطفوح الدويدية المشابهة للوردية.[49]

لوحظ عند بعض المرضى المصابين بعد شائع شديد تطور بطيء للوردية مما يقترح دور البربيونية العدية في إمراضية كلا المرضين .[1]

*الستيروئيدات القشرية :

تتهم الستيروئيدات الموضعية على الوجه ذوالفعالية المتوسطة والقوية بتحريض وتفاقم الوردية .[1]

التظاهرات السريرية:

تبدأ الوردية غالباً في منتصف العمر، وعند النساء أبكر قليلاً من الرجال، كما أنها قد تصيب الأطفال ، المناطق التي تصاب بالوردية هي المناطق البارزة المركزية للوجه (الأنف، الجبهة، الخدين، الذقن)، أحياناً الفروة، أعلى الظهروالصدر، وحتى الأطراف.

- في عام 2002 تم الإجماع على تصنيف الوردية لأربعة أنماط رئيسية[50]:
- الحمامية مع توسع شعريات (Erythematotelangiectatic).
- الحطاطية البثرية (papulopustular).
- الفيمة (Phymatous).
- النمط العيني (Ocular).

- وتوجد أنماط مغايرة تشمل : الوردية الحبيبومية ،التهاب الجلد حول الفوهات،تقيح جلد الوجه (الوردية الصاعقة) .

Erythematotelangiectatic Rosacea

الوردية الحمامية مع توسع شعريات

تصيب بشكل أساسي أنماط الجلد الفاتح ، تتصف بالميل لحدوث نوبات من التوهج على أرضية من الحمامى المستمرة، بالإضافة لتوسع شعريات، حيث اعتبر بعض المؤلفين أن تشخيص الوردية لايمكن أن يؤخذ بعين الاعتبار مالم تكن الحمامى الوجهية ثابتة.[1]

يبدأ توسع الشعريات عادة على جناحي الأنف، ثم يمتد ليصيب الأنف والخدين، قد تأخذ أشكال شبيهة بالعنكبوت الوعائي عند بعض الأشخاص أو شكل يشبه وعاؤوم حطاطي .[1]

كما أن توسع الأوعية الناكس ينتج عنه الشعور بامتلاء في الخدين من قبل المريض والذي يلاحظه الطبيب بالفحص السريري كارتشاح ، ويوجد نوع من الوردية يتميز بارتشاح قاسي خشبي دائم يتطور بمركز الوجه والذي يشار إليه بالوذمة الوجهية المركزية للوردية أو الوذمة الوجهية الصلبة ، ويستجيب هذا النمط للعلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي . [51-52]

شكل رقم(1): وردية حمامية مع توسع شعريات[1]

Papulopustular Rosacea

الوردية الحطاطية البثرية

طيف الالتهاب المشاهد بالوردية شبيه بالعد الشائع باستثناء وجود الزؤانات حيث أن خلل التقرن الجريبي لايلعب دوراً في إمراضية الوردية.[1]

يتصف هذا الشكل من الوردية باندفاع حطاطي بثري يصيب مركز الوجه، تكون الحطاطات حمامية أصغر من 3ملم لها شكل القبة، تظهر الآفات بشكل مفرد أوعلى شكل عناقيد، قد تكون حاكة أو ممضة، تستمر عادةً لمدة اسبوعين، ويبقى بعدها حمامى تزول تدريجياً دون تندب، قد تحاط الآفات بهالة حمامية وقد يلاحظ توسع شعريات على المحيط.[1]

في الآفات الشديدة قد يلاحظ وسوف وتجلب (يجب تمييزها عن وسوف التهاب الجلد المثي تكون وسوفه دهنية صفراء).[1]

تصنف الوردية الحطاطية البثرية حسب الشدة إلى: [66]

خفيفة الشدة : عدد الحطاطات والبثرات 1-10

متوسطة الشدة: عدد الحطاطات والبثرات 11-20

شديدة : عدد الحطاطات والبثرات 21-30

شكل رقم (2):وردية حطاطية بثرية [4]

phymatous rosacea

الوردية الفيمية

الفيمة هي تورم موضع في الأنسجة الرخوة للوجه نتيجة اجتماع التليف، فرط تصنع الغدد الزهمية والوذمة اللمفية.[54]

تتطور الفيمة بشكل خاص عند الذكور، وتعتبر فيمة الأنف هي الأشيع وتؤدي أحياناً إلى تشوه شكلي كبير، بالبداية يتورم جلد الأنف ويصبح أنعم بالجس ثم تتسع فوهات المسام وتصبح أكثر وضوحاً مع تراكم حطام الكيراتين ليتطور تدريجياً إلى سطح وعر .[1]

قد تصاب مناطق أخرى من الوجه بالفيمة كالجبهة (metophyma)، الذقن (gnathophyma)، الجفن (blepharophyma)،[4] الأذن (otophyma).[54]

تتطور الفيمة عادةً عند مرضى الوردية ذو السير الطويل وتعتبر عادة كاختلاط للمراحل النهائية للمرض، بالرغم من مشاهدة الفيمة دون أي سوابق للإصابة بالوردية.[4]

قد تشخص العديد من الأورام على أنها فيمة، وقد تتطور الخباثات على الفيمة مما يصعب التشخيص.[55]

أثبتت الدراسات أنه من غيرالشائع حدوث سرطانة قاعدية الخلايا على فيمة الأنف ،لكن يفضل دائماً عند الشك بالموضوع إجراء خزعة نسيجية واستبعاد الورم.[56]

شكل رقم(3): وردية نمط فيمة الأنف[1]

شكل رقم (4) : فيمة أنف [4]

Ocular Rosacea

الوردية العينية

الوردية العينية شائعة حيث تقدر نسبتها بين 6%[57]، وحتى 50% [58] من مرضى الوردية بشكل عام.

تتدرج الأعراض السريرية من إحساس بجفاف بالعين إلى تعب ، وذمة ، دماع ، ألم ، رؤية ضبابية ، و أذية قرنية ،[1]أما بالفحص السريري فنشاهد : التهاب حواف أجفان، التهاب مافوق الصلبة، التهاب ملتحمة، التهاب قرنية ، توعي قرنية ، قرحات وانثقاب قرنية ،[4]وذمة مزمنة بالأجفان [59]

الإصابة الأخطر هي التهاب القرنية الوردي الذي يصيب 5% من المرضى بمافيهم الأطفال[60-61].

ينتج التهاب الملتحمة والتهاب القرنية بشكل أساسي عن نقص إفراز الدمع ونقص إفراز الزهم من غدد ميبوميوس وبالتالي عدم استقرار فيلم الدمع[62-63].

لوحظ زيادة فعالية ميتالو بروتيناز المطرق(Matrix metalloprotinases 9) MMP9بالدمع وبالتالي عدم استقرار فيلم الدمع، وأثبتت الدراسات أن الدوكسي سيكلين ينقص من تركيز وفعالية هذه المادة في مزارع الظهارة القرنية. [64-65]

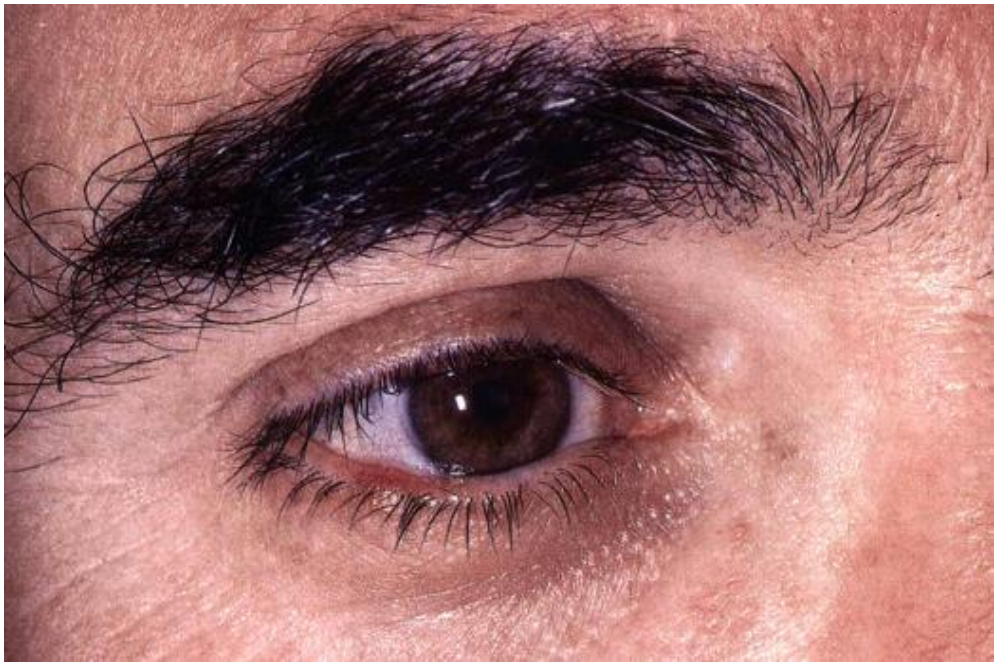
الوردية العينية قد تحدث بشكل معزول أو سابق للإصابة الجلدية وخاصة عند الأطفال، والإصابة قد تكون أحادية الجانب أو متناظرة.[66]

قد تكون الشعيرة عند الأطفال عامل منذر لتطور الوردية لاحقا عند الكبر.[67]

إن شدة الوردية العينية لاتتناسب مع شدة الإصابة الوجهية .[1]

شكل رقم(5): ورية نمط عيني لاحظ احتقان الملتحمة مع شتر بالجفن السفلي للعين اليمنى.[1]

شكل رقم(6):لاحظ البردة على الجفن السفلي في سياق وردية عينية.[1]

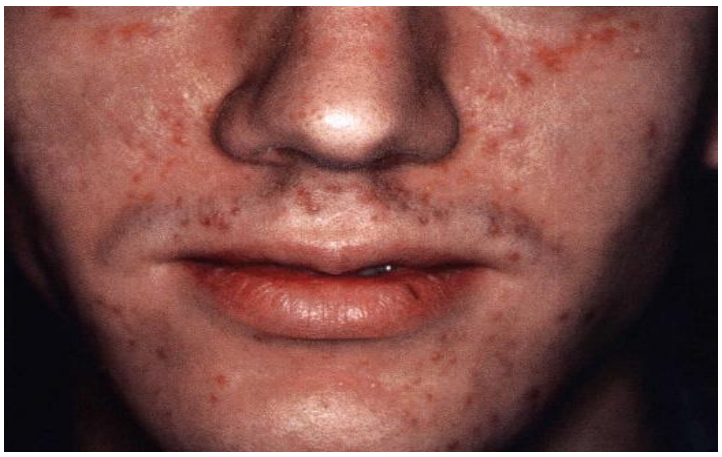


الأنماط الأخرى :

●الوردية الحبيبومية:

بالرغم من أن الآفات الشائعة بالوردية هي حطاطات وبثرات صغيرة الحجم إلا أنه قد نرى عقيدات وحطاطات أكبر بالحجم وبلون بني محمر وأكثر استدامة تعكس نسيجياً التهاب حبيبومي .[1]

شكل رقم (7) : حطاطات بنية محمرة تعكس التهاب حبيبومي.[1]



•التهاب الجلد حول الفوهات:

هو طفح يتكون من حمامى ثابتة مع حطاطات صغيرة وبثرات بتوزع حول فموي،[68] ويدعى الطفح المشابه الذي يصيب جلد الأجفان والمنطقة حول العين بالتهاب الجلد حول العين[69-70].

اتهمت العديد من المخرشات والمحسسات مثل معجون الأسنان أو الإحتكاك بذقن الشريك[69]، كما لوحظت نسب أعلى للمرض عند التأتبين [71]، بالإضافة إلى المزوقات التي تلعب دور هام بالإمراضية من خلال تأثيرها الساد.[72]

تعتبر الستيروئيدات الموضعية والجهازية عاملاً محرضاً إضافياً [73-77]، فالاستخدام المنتظم للستيروئيدات القوية موضعياً يؤدي لطفح حطاطي بثري[73-74]، حتى الستيروئيدات الخفيفة كالهيدروكورتيزون[75] الإنشاقية المستخدمة في معالجة الربو قادرة على أن تسبب الطفح[76].

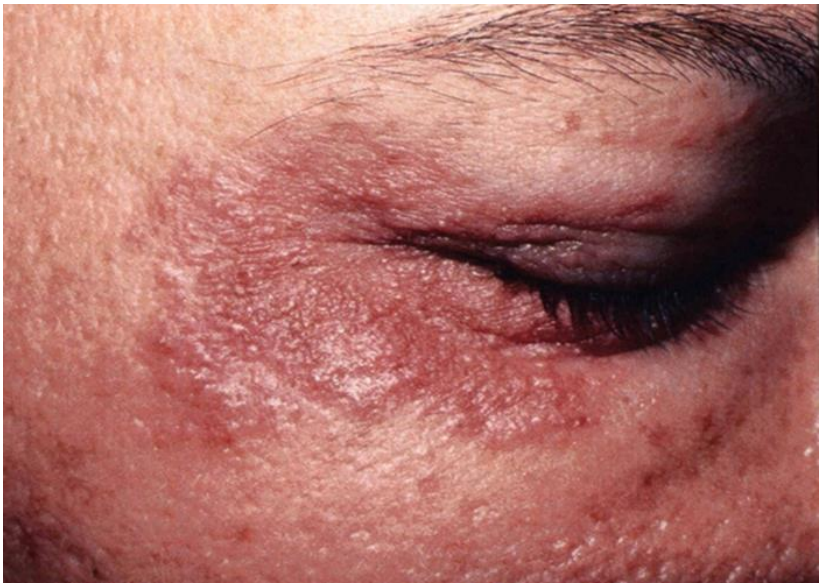
تتظاهر سريرياً على شكل حطاطات زهرية صغيرة وبثرات مصفرة تظهر خلال أسابيع إلى أشهر وتترافق مع لطخ ولويحات زهرية مترافقة مع بعض الوسوف، تصيب المناطق حول العين والفم بشكل رئيسي .[1]

يبدأ الطفح فجأةً في الطية الأنفية الشفوية وينتشر بسرعة إلى المنطقة حول الفم ويعف عن حدود الشفتين، ويكون سير المرض متقطعاً أو مستمراً، أحياناً ينتشر المرض على الجبهة والمقطب والأجفان، وفي حالات نادرة قد يقتصر الطفح على منطقة ماحول العين فقط.[1]

إن الارتباط مع الوردية غير مؤكد لكنه محتمل فكلاهما يتشابهان نسيجياً .[78]

الميترونيدازول الموضعي تركيز1% [79]، وكذلك الاريثروميسين الموضعي[80] فعالان في علاج المرض، كما أثبتت الدراسات الحديثة الاستجابة على كريم البيميكروليموس تركيز1%.[81]

شكل (8) :حطاطات وبثرات متعددة حول الفوهات.[1]



•الوردية الصاعقة:

ظهور حاد ومفاجئ لحطاطات التهابية وبثرات مصفرة في مركز الوجه قد تجتمع معاً مشكلة لويحات وعقيدات تتصل مع بعضها بجيوب، وتترافق مع وذمة وجه و حمى منخفضة الدرجة وارتفاع في تعداد الكريات البيض وسرعة التثفل، تصيب الإناث أكثر من الذكور وبأعمار أبكر من الوردية وقد تختلط بالتشخيص مع انتانات الجلد المقيحة واللايشمانيا والفطار البرعمي،تعتبر مرتبطة بالوردية حيث يتشابهان نسيجياً.[1]

لوحظت حدوث حالات تالية للعلاج بالانتيرفيرون والريبافيرين (interferon a-2b and ribavirin) المستخدمان في علاج التهاب الكبد C.[82]

بالنظر لطبيعة المرض الشديدة وميله لإحداث ندبات مشوهة يعالج بشكل بدئي بالستيروئيدات الجهازية، ففي إحدى الدراسات تم معالجة 10 مرضى من أصل عشرين بالمشفى بـprednisolone at 1 mg/kg/day(البريدنيزولون) قبل إضافة الـ isotretinoin 0.2–0.5 mg/kg/day (الإيزوتريتينوئين)

ثم تخفيض البريدنوزولون خلال 3 أسابيع والاستمرار بالإيزوتريتينوين لـ 4 أشهر.[83]

شكل رقم (9) :لويحات متوترة تشكلت من تجمع بثرات .[1]

●الوردية الستيروئيدية:

يصيب هذا الطفح كل المجموعات العمرية، ومن كلا الجنسين، لكنه أكثر شيوعاً عند الإناث، تحتاج الوردية الستيروئيدية إلى 8 أسابيع أو أكثرمن التطبيق المستمر حتى تحدث، ومع الوقت تتطور حمامى ثابتة وتوسع شعريات بشكل مشابه للوردية البدئية، غالباً يشكو المرضى من حس تخريش خفيف مع حكة وحس حرق واحمرار.[1]

أحياناً حتى hydrocortisone 1% قد يسبب وردية ستيروئيدية عند الأطفال[84]، حتى استخدام البخاخات الأنفية قد يسبب وردية ستيروئيدية[85].

إن استخدام الستيروئيدات الموضعية أو الجهازية عند مرضى الوردية قد يحسن الوردية بالبدء لكن بعد الاستخدام المديد يتفاقم المرض وتتطور حطاطات التهابية وبثرات وتوسعات وعائية ويحدث ضمور بالجلد.[86-87]

إن تواجد آفات شبيهة بالوردية على الشفة العلوية وحول جناحي الأنف يعتبر دليل مفتاحي على دور الستيروئيدات في إحداث المرض أو تفاقمه .[1]

يكون الحل والعلاج هو بسحب الستيروئيدات (والذي ممكن أن يحدث فجأة أو بشكل تدريجي) ،والعلاج الفموي بالدوكسي سيكلين أوالمينوسيكلين.[1]

لوحظ دور هام لمثبطات الكالسينيورين الموضعية في علاج هذا النوع المعتمد على الستيروئيدات، حيث يفيد تطبيق مرهم التاكروليموس[89]، وكريم البيمكروليموس[90-91]، بالرغم من ذكر حالات حدث فيها تفاقم للطفح أو حدثت طفوح شبيهة بالوردية. قد تستغرق الوردية الستيروئيدية عدة أسابيع أو أشهر حتى تحقيق الشفاء.[1]

شكل رقم (10) :وجود الإصابة في الشفة العلوية وحول الأنف تعتبر دليل واضح على الوردية الستيروئيدية.[1]

الإختلاطات:

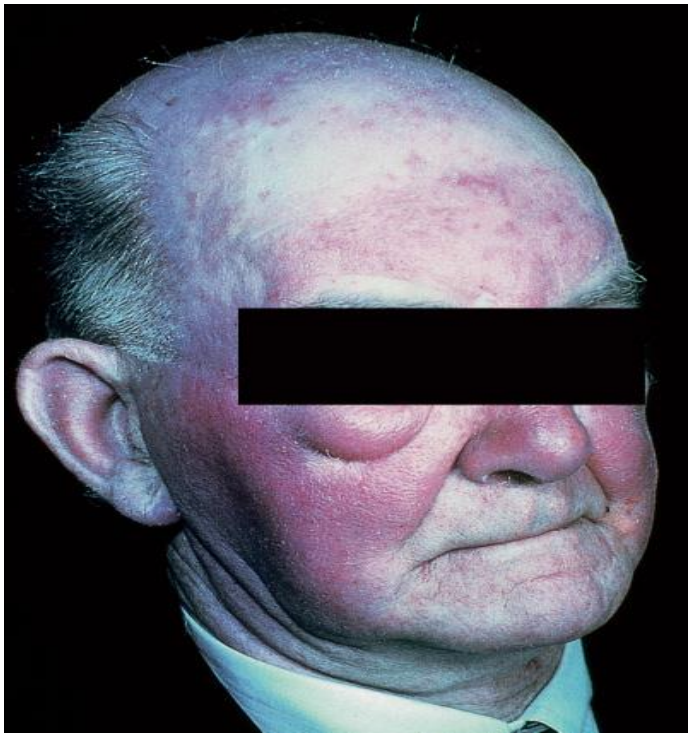
الوردية داء مزمن له العديد من الإختلاطات المهمة.

الوذمة اللمفاوية:

اختلاط نادر للوردية قد يصيب أي جزء من الوجه أو الأذن، تسبب صعوبة بالتعابير الوجهية معطية مظهر سحنة الأسد.[92]

يدعى الشكل الخاص من الوذمة اللمفية التي تصيب النصف العلوي من الوجه كاختلاط للوردية المزمنة بداء موبيرهان Morbihan's disease أو الوذمة الحمامية الوجهية المزمنة، حيث يتظاهر جلد الجبهة ومنطقة المقطب والأجفان بحمامى وذمية ، وتحدث توسع شعيرات مرافقة للحمامى في منطقة الخدين والأنف، ويظهر الفحص النسيجي وذمة لمفاوية ورشاحة لمفاوية ناسجة حول الأوعية والملحقات.[93]

شكل رقم(11): وذمة لمفية مزمنة حمامية-داء موبيرهان- عند شخص لديه وردية ذات سير مطول (لاحظ تورم الأجفان).[1]



إصابة الغدد اللعابية:

يقترح النقص المثبت في إفراز الدمع المترافق مع الوردية إصابة الغدد الدمعية، ولكن إصابة الغدد اللعابية تبدو نادرة[94].

التشريح المرضي:[95-96-97-89-99]

المظاهر النسيجية أدمية بشكل مسيطر وتعكس التظاهرات السريرية.

توسع الشعريات في الأدمة السطحية يتظاهر بالشعريات المتوسعة سريرياً، وقد تكون الأوعية الأدمية العميقة متوسعة أيضاً، ولكنها تتوضع عميقاً في منتصف الأدمة العميقة فلاتتظاهر سريرياً.

المران الشمسي شائع وغالباً مايكون جلياً.

تتراوح كثافة ونمط الخلايا الالتهابية المفاوية والناسجة من خفيفة حول وعائية في النمط الحمامي مع توسع شعريات، إلى شديدة وداخل وحول جرابية وحول وعائية في النمط الحطاطي ، كما تزداد كثافة الخلايا البدينة.

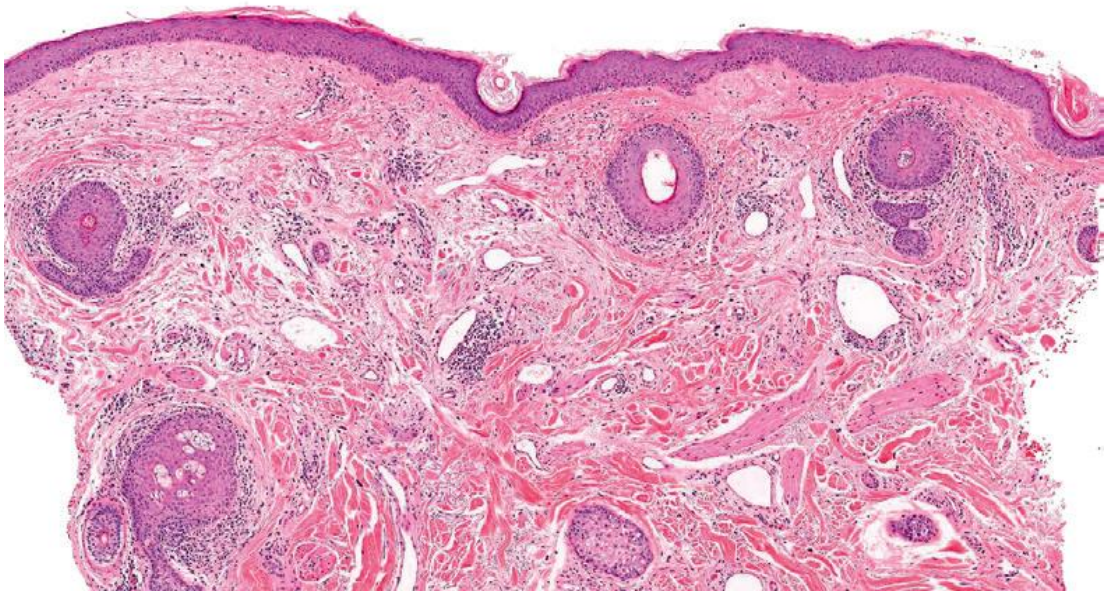
قد تشاهد في بعض الخزعات حبيبومات متنوعة: ظهارية epithelioid، حالة للألياف المرنة elastolytic، سياجية حول الكولاجين المتغاير palisaded ، قد تشاهد خلايا عرطلة نموذج جسم أجنبي.

تتظاهر البثرات بتجمع التهابي متغاير الأشكال في أعلى جريب الشعرة.

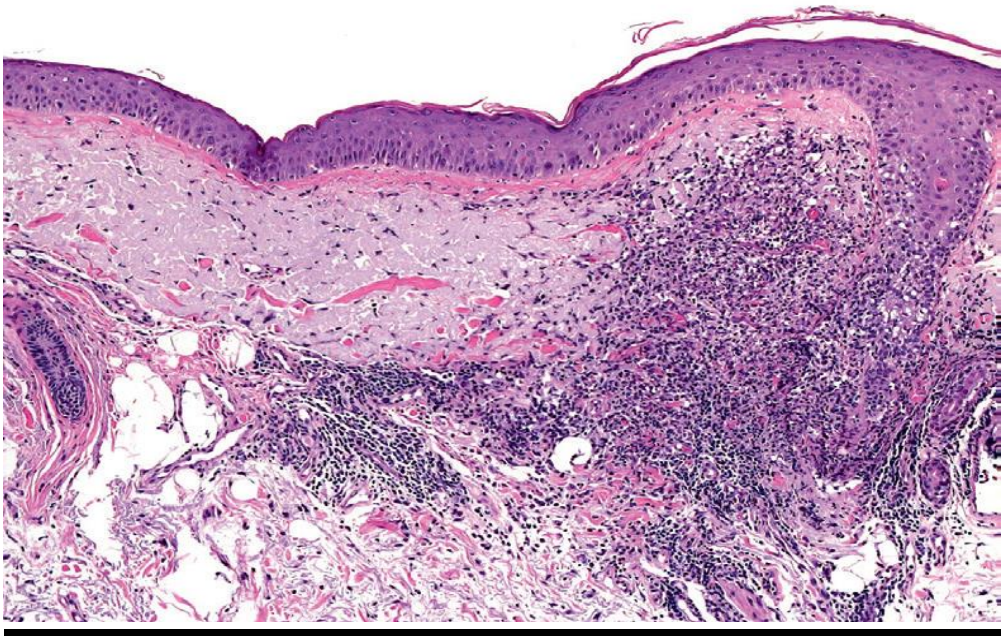
قد يلاحظ نخر بالخزعة دالاً على بقايا جريبات أشعار ملتهبة.

تشاهد الدويدية الجربية بنسبة 51% في إحدى الدراسات.

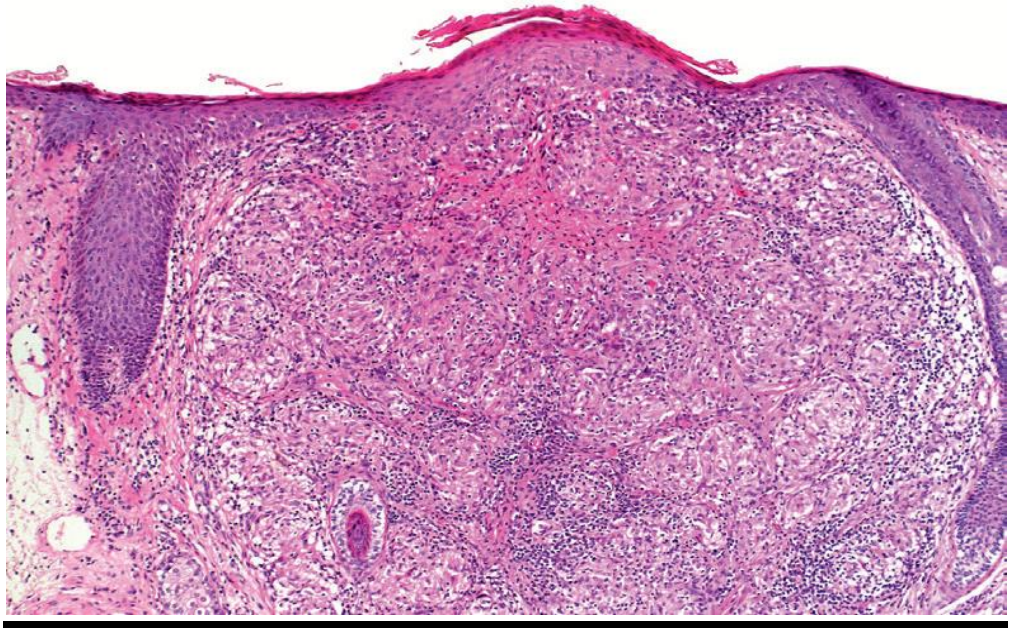
شكل رقم(12): التشريح المرضي لوردية نمط حمامي مع توسع شعريات، لاحظ العديد من الأوعية الدموية المتوسعة في الأدمة مع بعض الارتشاح اللمفاوي حول الجرابي وحول الوعائي.[95]



شكل رقم(13):التشريح المرضي لوردية حطاطية بثرية، لاحظ الارتشاح اللمفاوي الكثيف حول وضمن الجراب الشعري، كما يلاحظ مران سفعي صريح.[97]



شكل رقم(14): التشريح المرضي لوردية حبيبومية، لاحظ الارتشاح الحبيبومي العقدي المكون من الناسجات والخلايا العرطلة واللمفاويات.[96]



التشخيص التفريقى:

يشمل: العد الشائع، ، التهاب الجلد المثي، الذأب الدخني، الساركوئيد الأنفي، التهاب الجريبات الشعرية بالدويديات ، Hebar syndrome.[1]

رغم كون الوردية والعد الشائع كيانان منفصلان تماماً، قد يكون من الصعب التمييز بينهما عند بعض المرضى فكلاهما شائع، وقد يترافق المرضان معاً عند نفس المريض بالصدفة.[1]

يصيب العد عادةً مجموعات عمرية أصغر، وله توزع أكثر انتشاراً في الوجه والعنق والظهر والصدر، بينما الوردية غير شائعة خارج الوجه، ولايترافق العد الشائع النموذجي مع الحمامى، توسع الشعريات أو التوهج، بينما تفتقد الوردية للزؤانات والمث المميزين للعد الشائع[100].

كثيراً مايختلط التهاب الجلد المثي والوردية وأفضل مايميزها وسوف دهنية في طيات الأنف ومجرى السمع الظاهر ومركز الحاجب .[1]

قد يحال المريض إلى العيادة الجلدية بوجود حمامى على شكل طفح الفراشة وبتشخيص ذأب حمامي جهازي، لكن الذأب الجهازي لايترافق مع بثرات ويترافق بأعراض عامة، و

في بعض الحالات قد تكون الدراسة المصلية للذأب الجهازي، وخزعة الجلد لإجراء الدراسة الومضانية والنسيجية ضرورية لتأكيد التشخيص.[1]

هناك تداخل سريري كبير بين الذأب الدخني والوردية الحبيبومية .[1]

يشبه الساركوئيد الأنفي (الذأب الشرثي) فيمة الأنف، فكلاهما حبيبومي، لكن الساركوئيد يصيب الحاجز الأنفي مؤدياً لانسداد الأنف، كما أن سماكة الجلد وتوسع الشعريات غير بارزة في الساركوئيد ولا تشبه منظر قشرة البرتقال المميز للفيمة، وغالبا مايملك مرضى الذأب الشرثي أعراضاً جهازية.[1]

يشبه التهاب الجريبات الشعرية بالدويدات الوردية، ولكن يعتبر كل منهما كيان منفصل.[1]

قد تحرض متلازمة الكارسينوئيد الوردية، ويجب وضعها بالحسبان عندما تكون الأعراض الوعائية هي المسيطرة وشديدة على غير العادة[101].

Hebar syndromeتناذر جسدي سائد يبدأ فجأة بالتهاب جلد شبيه بالوردية يصيب الوجه على شكل حمامى وتوسع شعيرات لكنه يترافق مع زؤانات وضمور جلد منقرومع الوقت تحدث لويحات متقرنة مبعثرة على الجذع والأطراف .[102]

الإنذار:

مدة المرض والنتائج النهائية له متنوعة، ولايمكن التنبؤ بها.[4]

تتبع الوردية سيراً متغايراً، حيث تؤدي الوردية المزمنة (عند الذكور أكثر من الإناث) إلى سماكة الجلد مع جسوء معطية منظر وجه الأسد وأحياناً فيمة الأنف.[4]

تكون الإصابة العينية خفيفة وقابلة للتراجع، لكن أحياناً قد يسبب التهاب القرنية تندب شديد أو انثقاب القرنية[103].

يمكن السيطرة على أعراض الوردية عادةً باستثناء التوهج الذي يكون من الصعب جداً التحكم به.[1]

العلاج:

اعتبارات عامة:

من الممكن أن يكون هذا المرض صعب العلاج لاسيما توسع الشعيرات.[1]

من المهم الابتعاد عن المخرشات مثل الصوابين القاسية والمستحضرات ذات الأساس الكحولي، ومن المهم المواظبة على المرطبات فهي تريح من بعض الأعراض. [1]

بالرغم من أن العديد من المرضى يذكر تحسن الآفات بعد التعرض للشمس، لايجب التشجيع على التعرض للشمس بسبب الأذية الضيائية الهامة عند هؤلاء المرضى، والدور المحتمل للتبدلات في الأنسجة المرنة في الإمراضية.[4]

علاج الوردية الحطاطية البثرية:

كلا الأدوية الموضعية والجهازية تمتلك فعالية في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

تضم الأدوية الفعالة جهازياً:

التتراسكلينات الحديثة مثل المينوسيكلين minocycline، ليميسيكلين lymecycline، و دوكسيسكلين doxycycline، وهي مفضلة على التتراسيكلين بسبب ميزة إعطائها مرة واحدة يومياً، وعدم تداخلها في امتصاص الكالسيوم ممايمكن من إعطائها مع الطعام[104]، بالإضافة إلى خواصها المضادة للالتهاب.[105]

الدوكسيسكلين فعال بجرعات منخفضة حتى 40ملغ/اليوم[106].

أظهرت دراسة مفتوحة فعالية الأزيترومايسين Azythromycin[107]، حيث أثبت فعاليته بعد 4 أسابيع من العلاج بجرعة 250ملغ/يوم لـ 3 أيام بالأسبوع(الاثنين، الأربعاء، الجمعة) ، وقد أبدى فعالية لكل من الإصابة العينية والجلدية.[108]

ذكرت حالات من التهاب الأجربة بالجراثيم سلبية الغرام كاختلاط نادر لاستخدام الصادات واسعة الطيف لعلاج الوردية[109].

يعتبر الإيزوتريتينوين Isotretinoin الفموي بجرعة 60-10ملغ/اليوم علاج بديل فعال في الحالات المعندة للوردية[110]، فهو لاينقص الآفات الالتهابية فقط بل ويحسن نوعية الحياة أيضاً[111]، كمايحسن فيمة الأنف أيضاً[112]، يجب الاستمرار بالعلاج لمدة 3أشهر مع المراقبة واستخدام وسائل منع الحمل ويفضل العلاج بجرعات منخفضة خوفاً من مفاقمة الإصابة العينية.[113]

تتضمن العلاجات الموضعية :

العلاج الموضعي بالميترونيدازول كريم بتركيز 1% فعال[114]، كما يتوافر منه كريم بتركيز 75% مفضل عند بعض المرضى، حيث يعتبر العلاج الموضعي الاساسي للوردية وهو الأكثر فعالية اتجاه الآفات الالتهابية ، ويملك بعض الفعالية على الحمامى لكن دون أي أثر على توسع الشعيرات .[115-116]

أثبتت المشاركة بين الـ clindamycin1% and benzoyl peroxide 5% بأنها فعالة في دراسة حالة – شاهد[117].

كريم الآزيليك أسيد (Azelaic acid 20% cream) مفيد في علاج الوردية وبنفس درجة فعالية الميترونيدازول الموضعي .[118]

حسن التاكروليموس الموضعي Tacrolimus الحمامى، ولم يؤثر على الآفات الالتهابية في دراسة مفتوحة على 20 مريض[119].

حسن كريم البيميكروليموس Pimecrolimus الحمامى والاندفاعات الحطاطية البثرية في دراسة مفتوحة على 12 مريض[120]، لكن لم يوجد فرق بينه وبين الدواء الغفل في دراسة محكمة[121].

كما ذكرت تقارير أن كلا من البيمكروليموس والتاكروليموس قد يسببان اندفاعات شبيهة بالوردية[122-123].

أظهرت التقارير أن كريم حمض الرتونيك retinoic acid 0.025% مفيد بالعلاج المطول للوردية كونه يؤثر على انحلال المرنين المشاهد بالوردية المزمنة [110]

في دراسة حديثة لفعاليةالدابسون الموضعي جل 5% في علاج الوردية الحطاطية البثرية أثبتت أنه بنفس فعالية الميترونيدازول الموضعي . [124]

أظهر كريم البيرميثرين فعالية مماثلة للميترونيدازول وأفضل من الغفل. [125]

يشارك عادة بين العلاج الموضعي والجهازي لأنها أكثر فعالية من كلٍ منهما لوحده، فإضافة جرعة منخفضة من الدوكسيسكلين 20ملغ حسن الاستجابة على الميترونيدازول لوحده[126].

يفضل المتابعة بالعلاج لمدة 3 أشهر، وفي بعض الحالات قد نحتاج للاستمرار بالعلاج لسنوات.[1]

التوهج:

يعتبر التوهج وحس الحرق من أصعب مرافقات الوردية علاجاً. [4]

تستخدم عادة حاصرات بيتا اللاانتقائية مثل البروبرانولول propranolol 40 mg مرتين يومياً، أو النادولول nadolol 40 mg مرة يومياً[127]، لكن بشكل عام الفائدة محدودة.

يؤمن الكلونيدين Clonidine 50 mg مرتين يومياً, والدواءالمشابه له الأقل تركيناً rilmenidine 1 mg تحسن متوسط بسسبب التأثير المقبض للأوعية غير النوعي[128].

استجابت حالتين من الوردية الحمامية مع توسع شعريات للعلاج بـالاوكسي ميتازولين topical oxymetazoline 0.05% مرة يومياً،حيث حسن الاحمرار وحس التوهج. [129]

قد تحسن الليزرات الوعائية والضوء المكثف النبضي intense pulse light المستخدمة في علاج الحمامى والشعريات المتوسعة التوهج وحس الحرق.[130]

توسع الشعريات والحمامى:

تفيد الليزرات الوعائية والضوء المكثف النبضي في تحسين الحمامى وتوسع الشعريات[130-132-131].

إن كل من العلاج بالليزر الصباغي النابض والعلاج بالراديو فريكوانسي لهما نفس الفعالية على شدة الحمامى وعدد الآفات لكن أبدى العلاج بالراديو فريكوانسي تحسناً أفضل في عدد وشدة الحطاطات والبثرات في النمط الحطاطي البثري .[133]

كما أن الصادات واسعة الطيف تفيد في السيطرة على الحمامى.[105]

لوحظ تحسن الحمامى الوجهية خلال 30 دقيقة من التطبيق البدئي لبرومونيدين ترترات (brimonidine tartrate)جل 0.5% مرة يومياً وكذلك لوحظ أنه فعال في إنقاص الحمامى الوجهية باستمرار العلاج .[134]

في دراسة حديثة أثبتت فعالية حقن ذيفان البوتيلينيوم Aداخل الأدمة بمقدار (15-45)وحدة وذلك على ذروة وجناح وجسرالأنف .[135]

الوذمة اللمفية:

تكون معندة وصعبة العلاج، حيث اقترح كل من Jansen و Plewigاستخدام علاج تشاركي من الايزوتريتينوين 0.1–0.2 mg/kg/day لمدة 4-2 أشهر، مع ketotifen 1–2 mg daily و مضاد هيستامين جيل أول[136].

كما لوحظ التحسن في الوذمة الوجهية باستخدام البريدنيزولون 30 مغ بالمشاركة مع المترونيدازول 400ملغ/اليوم لـ 4 أشهر ثم 200ملغ/اليوم[137].

ولوحظت استجابة جيدة للتدليك الوجهي المنتظم في علاج السحنة الأسدية.[4]

في حالة وذمة الأجفان اللمفية الشديدة أعطت إزالة النسج الرخوة بالجراحة فائدة[138].كما أن تصنيع الأجفان بليزر الـ CO2 مفيد أيضاً[139].

الوردية العينية:

التهاب القرنية بالوردية يمكن أن يكون خطير ويجب إجراء الاستشارة العينية.[4]

تتحسن الأعراض العينية باستخدام الدمع الصناعي.[4]

الدوكسيسيكلين الفموي فعال في علاج الوردية العينية، لكن هناك دراسات أثبتت أن السيكلوسبورين الموضعي أكثر فعالية لاسيما عند حدوث اختلاطات عينية.[140]

كما أظهرت مقارنة بين المينوسيكلين 100ملغ/يوم والدوكسيسيكلين 40 ملغ/اليوم تحسن في كلا المجموعتين، لكن المينوسيكلين أظهرهدأة أطول وأقل آثار جانبية .[141]

بينت دراسة تاثير المينوسكلين أنه يبدل تركيب الليبيدات المفرزة من غدد ميبوميوس، مما يقترح أن العلاج ينقص فعالية الـليباز LIPASE التي ربما تكون تالية لتبدل الفلورا الجرثومية[142].

في دراسة كان حمض الفوسيديك العيني الموضعي fusidic acid أكثر فعالية من الأوكسي تتراسكلين الجهازي[143].

من الأفضل الإبتعاد عن الريتونيئيدات عند مرضى الوردية العينية لأنها تؤثر على عمل غدد ميبوميوس مما يفاقم الجفاف والتخريش.[4]

وردت تقارير على أن إزالة الخمج بالملوية البوابية قد حسن الإصابة العينية[144].

الفيمة:

لسوء الحظ ليس للمعالجة الموضعية أو الجهازية المستخدمة في علاج الوردية دور في علاج الفيمة بعد تطورها، والإستثناء الوحيد هو الإيزوتريتينوين الجهازي الذي يمكن أن ينقص سماكة الفيمة بشكل واضح، لكن دون أن يعيد الوضع للشكل السابق [112].

تعد المعالجة المثلى للفيمة عن طريق الإستئصال الجراحي للنسج الزائدة، حيث يمكن تحقيق إعادة القولبة remodeling بوساطة المشرط، الجراحة الكهربائية electrosurgery، الإستئصال والتجريف بوساطة ليزرات argon، carbon dioxide، Nd: Yag lasers،الجراحة القرية cryotherapy والأشعة المؤينةionizing radiation ، والمعالجة الأخيرة ربما تكون الأكثر فائدة في حال ترافق الفيمة مع خباثة.[145]

البيرميترين الموضعي

Tobical Permethin

مقدمة: (146-147)

البيرميترين قاتل للحشرات ينتمي لعائلة البيريثرويد ،وهي تضم عدة عوامل كيميائية مستخلصة من زهرة الأقحوان .

يستخدم بعدة طرق للسيطرة على الحشرات كالبعوض والقراد والبراغيث والقمل والجرب ومفصليات الأرجل .

المنتجات الحاوية على البيرميترين قد تستخدم في البرامج الصحية للسيطرة على البعوض ،كذلك قد يتواجد في المحاصيل والأطعمة ،أدوات الزينة ،المواشي والحيوانات الأليفة ، مواد البناء والملابس .

أخذ موافقةFDAلعلاج الجرب والقمل .

آلية التأثير:

يؤثر البيرميترين على خلايا الجهاز العصبي للطفيليات والحشرات ،حيث يتداخل في استقطاب قنوات الصوديوم ممايؤدي لتشنج عضلي وشلل وموت .

الحرائك الدوائية:

الامتصاص الجهازي للمستحضرات الموضعية منخفض تماماً ،حيث لوحظ في بعض الدراسات أن الكمية الممتصة لاتتعدى 2% في الجرب الشديد والمتوسط .

يستقلب في الكبد بسرعة بواسطة استر هيدروليلز إلى مستقلب غير فعال يفرز بالبول .

الاستطبابات:

- الجرب
- القمل

الجرعة:

يتوافر البيرميترين بشكل كريم موضعي 5% ،سائل ، لوشن ، بخاخ وبتراكيز 0.25%، 0.5% ، 1% ، 5%.
هذا المستحضر للاستعمال الخارجي فقط بعيداً عن الأغشية المخاطية ،ويجب حفظه بعيداً عن متناول الأطفال في درجة حرارة الغرفة (15-25)C.
الجرب :يطبق على الجسم من الرأس حتى أخمص القدم لمرة واحدة وغير ضروري وضعه على الفروة باستثناءالرضع وكبار السن (حيث نادراً ما يحدث احتشار للجرب بالفروة عند البالغ)، ثم يغسل بعد 8-14 ساعة ، وخلال فترة العلاج يجب مراعاة تبديل الملابس والفرشات والحرص على عدم حدوث عدوى أخرى .
قد تستمر الحكة خلال الأيام 14 التالية لكن رؤية السوس دليل فشل العلاج ومؤشر لضرورة تطبيق ثاني للعلاج .
القمل :تطبيق واحد عادة شافي ويعاد بعد أسبوع فقط عند المرضى الذين استمر وجود القمل عندهم .

التصنيف الحملي: B

الأطفال: لم تدرس فعاليته وأمانه عند الرضع بأعمار أقل من شهرين .

التأثيرات الجانبية:

أشيع التأثيرات الجانبية هي الحكة .
إحساس بحرقة ووخز،حمامى ، تورم ،خدر ونمل .
نادراً قد يحدث تفاعل أرجي شديد يتظاهر بطفح حاك ،صعوبة تنفس،تورم الوجه والشفاه واللسان .

المترونيدازول الموضعي

Topical Metronidazole

مقدمة:(148-149-150)

المترونيدازول هو مركب صنعي فعال ضد الأوالي والجراثيم اللاهوائية.

آلية التأثير:

يوقف المترونيدازول تصنيع الحمض النووي عن طريق عرقلة وتقطيع شريط الـ DNA، كما يمتلك فعالية مضادة للالتهاب حيث يثبط هجرة الكريات البيض، ينقص إنتاج الجذور الحرة مثل hydrogen peroxide الذي يؤدي لتخريب النسج، ويكبح الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا.

الحرائك الدوائية:

ينتج عن التطبيق الموضعي امتصاص جهازي ضعيف، حيث لاتتعدى الكمية الممتصة جهازياً 1% من التوافر المصلي بعد إعطاء جرعة فموية وحيدة من المترونيدازول 250ملغ.

استقلابه كبدي وإطراحه كلوي بشكل رئيسي 77% وهضمي بشكل جزئي.

الاستطبابات:

الآفات الالتهابية في الوردية.

الجرعة:

يتوافر المترونيدازول على شكل جل بتركيز 1% و 0.75%، وكريم بتركيزين 1% و0.75%، ومحلول بتركيز 0.75%.

التركيز 1% يطبق مرة يومياً على المناطق المصابة.

التركيز 0.75% يطبق مرتين يومياً على المناطق المصابة.

الحمل: B

الأطفال: الأمان والفعالية غير مدروسة.

التأثيرات الجانبية:

الشائعة: جفاف جلد-توسف جلد-حكة-وخز وحرق.

الأقل شيوعاً:تفاقم العد أو الوردية.

النادرة:التهاب جلد تماسي أرجي أوتحسسي.

طفح، صداع، غثيان، اعتلال أعصاب محيطي.

التداخلات الدوائية:

الوارفرين-ايتانول.

ثانياً: الدراسة العملية

الملخص:

خلفية الدراسة:

الوردية مرض جلدي مزمن تصيب الوجه بشكل رئيسي.

نظرا لطبيعتها المزمنة والمترقية قد تؤدي لمشاكل تجميلية ونفسية، الأبحاث على الأدوية الحديثة قد تقدم أدوية فعالة وآمنة لكل من الهجمة الحادة والمحافظة على هدأة المرض.

إمراضيتها مجهولة السبب، اتهمت الدويدية الجريبية ، لذلك اقترح أن البيرميثرين قد يكون مفيد في علاج الوردية كونه قاتل للطفيليات.

تم تصميم هذه الدراسة لتقييم فعالية وأمان كريم البيرميثرين 5% في علاج الوردية الحطاطية البثرية ومقارنة هذه الفعالية بالمترونيدازول جل 0.75% الدواء المستخدم منذ مدة طويلة والمدروس والمعروف بفعاليته في علاج الوردية.

طريقة ومواد الدراسة:

تم إدراج 60 مريض لديهم وردية حطاطية بثرية خفيفة الشدة مشخصين سريرياً وتقسيمهم لمجموعتين بطريقة عشوائية. المجموعة الأولى تم تطبيق كريم البيرميثرين 5%مرتين باليوم على الآفات مع واقي شمسي فيزيائي لمدة شهرين، والمجموعة الثانية تم تطبيق جل المترونيدازول0.75% مرتين باليوم على الآفات مع واقي شمسي فيزيائي لمدة شهرين وذلك ضمن دراسة تجريبية عشوائية غير معماة مضبوطة بالشاهد.

النتائج:

42 مريض أتموا الدراسة، 19 مريض ضمن مجموعة كريم البيرميثرين 5% و23 مريض ضمن مجموعة الميترونيدازول جل 0.75% ولم يكن هناك فرق إحصائي هام من ناحية العمر والجنس ومدة الشكاية وشدة المرض بين المجموعتين.

أولاً: مقدمة البحث:

الوردية مرض جلدي مزمن شائع يصيب الوجه بشكل رئيسي.

له تأثيراته المشوهة والنفسية على المدى الطويل على حياة المرضى.

تنوعت علاجات هذا المرض من العلاجات الموضعية وأهمها الميترونيدازول وإلى العلاجات الجهازية حسب شدة المرض ، تم اقتراح عدة أدوية موضعية أخرى قد تكون مفيدة في علاج الوردية ومنها البيرميثرين الذي يمتلك خاصية قاتلة للسوس والقمل والقارمة الجريبية (الدويدية الجريبية تلعب دورمهم في إمراضية الوردية).

قمنا بدراسة فعالية وأمان كريم البيرميثرين 5% في علاج الوردية الحطاطية البثرية ومقارنتها بدواء معروف في علاج الوردية هو المترونيدازول 0.75%جل.

مبررات الدراسة:

الوردية مرض مزمن شائع يصيب الوجه بشكل أساسي له تأثير نفسي على نوعية حياة المرضى ورضاهم عن أنفسهم بالإضافة لتأثيرها المشوه عالمدى الطويل كتطور الوذمة الوجهية اللمفية المزمنة والسماكة الثابتة في جلد الوجه نتيجة الارتشاح والتليف وفرط التصنع الغدي الذي يؤدي في النهاية لمظهر قشر البرتقال وحدوث الفيمة، بالإضافة إلى الشكل العيني واختلاطاته، لذا وجب الاهتمام بها وعدم إهمالها ومعالجتها وتقييم أدوية جديدة في تدبيرها.

هدف الدراسة:

تقييم فعالية وأمان كريم البيرميثرين 5% في علاج الوردية الحطاطية البثرية ومقارنته مع فعالية وأمان المترونيدازول الموضعي جل 0.75% .

ثانياً: طرق ومواد الدراسة:

مكان الدراسة:

قسم الأمراض الجلدية والزهرية-كلية الطب البشري- جامعة دمشق، وذلك على المرضى المراجعين للمستشفى ممن تتوفر فيهم الشروط المطلوبة لدخول الدراسة.

مدة الدراسة:

امتدت لمدة عام واحد (2016-3-3-2017).

معايير الدراسة:

معايير الدخول:

- العمر بين 20-80 سنة
- مشخص لديه سريرياً وردية حطاطية بثرية خفيفة الشدة.
- عدد الحطاطات أو البثرات <10
- فترة شهر على الأقل قبل الدراسة خالية من المعالجة الجهازية أو الموضعية لكل من الستيروئيدات أو الصادات أو الرتينوئيدات.
- موافقة مستنيرة للمشاركة بالبحث.

معايير الاستبعاد:

- الوردية المتوسطة والشديدة التي يكون عدد الحطاطات والبثرات >10 .
- الوردية غير الحطاطية البثرية .
- العمر الأصغر من 20 سنة والأكبر من 80 سنة .
- العلاج بالمميعات
- الحمل والإرضاع.

حجم العينات ومجموعتي الدراسة:

هذه الدراسة هي دراسة سريرية مستقبلية غير معماة مضبوطة مقارنة
Prospective,open label,controlled comparison study.

تم حساب حجم العينة حسب معادلة ريتشارد جيجر وكان60 مريض تم فرزهم عشوائياً بالتتالي إلى مجموعتين كل منهما 30مريض.

المجموعة الأولى:

شملت30 مريض تمت معالجتهم بالبيرميثرين كريم 5% مرتين باليوم لمدة شهرين مع واقي شمسي فيزيائي بحيث تم تقييم شدة المرض عند أول مراجعة وبفاصل كل أسبوعين. تم سؤال المرضى خلال كل مراجعة عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية للمعالجة.
أكمل 19 مريض الدراسة و11 مريض لم يكملوا الدراسة(بعضهم لم يراجع والآخر لم يلتزم بتعليمات العلاج).

المجموعة الثانية:

شملت 30 مريض تمت معالجتهم بالمترونيدازول جل 0.75% مرتين باليوم ولمدة شهرين مع واقي شمسي فيزيائي بحيث تم تقييم شدة المرض عند أول مراجعة وبفاصل أسبوعين. تم سؤال المرضى خلال كل مراجعة عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية للمعالجة.
أكمل 23 مريض الدراسة و7 مرضى لم يكملوا الدراسة(بعضهم لم يراجع والآخر لم يلتزم بتعليمات العلاج) .

طريقة إجراء الدراسة:

• فرز المرضى إلى مجموعتي الدراسة:

تم إعطاء كل مريض دخل بالدراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته للمشفى (أي ترتيب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى)، ثم تم فرز المرضى ذوي الأرقام الفردية(1-3-5-....) إلى المجموعة الأولى، والمرضى ذوي الأرقام الزوجية(2-4-6-.....) إلى المجموعة الثانية.

• استمارة المريض:

استمارة المريض:

الاسم:

العمر:

الجنس:

رقم الهاتف:

السكن:

السوابق المرضية:

السوابق الجراحية :

السوابق التحسسية :

السوابق الدوائية :

رقم الجلسة	الحمامى-عددالحطاطات-عددالبثرات	الآثار الجانبية: (إحساس بحرقة أو وخز-جفاف –توسف-حكة)
أول زيارة	- -	
في اليوم 15	- -	
في اليوم 30	- -	
في اليوم 45	- -	
في اليوم60	- -	

• الموافقة المستنيرة:

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

موافقة مستنيرة

استمارة الموافقة على المشاركة في البحث بعد تفهم فحواه

أنا الطّبيبة دلال محمد خير دللول أقوم بإجراء دراسة بعنوان:

فعالية كريم البيرميثرين5% في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

Efficacy of Permethrin cream 5% for the treatment of the papulopustular rosacea.

هدف البحث :تقييم فعالية وأمان كريم البيرميثرين 5% في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

لمحة عن العلاج :

البيرميثرين: دواء موضعي يستعمل ضد السوس والقمل والبراغيث والقراد، استعمل في علاج الجرب و القمل ، بعض الدراسات التي أجرت على المتطوعين أظهرت أن البيرميثرين يملك سمية قليلة عند الثديات ولم يلاحظ في البول أو الدم. هذا الدواء قد سجل استخدامه في الوردية بالاعتماد على نتائج الدراسات الأمراض المتعلقة بالدويدية الجريبية والأنواع الأخرى من السوس.

الآثار الجانبية: إحساس بوخز أو حرق –تخريش موضع –حكة.

المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.

- **لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.**
- **لن يترتب على المشارك في البحث تكاليف العلاج.**
- **سيتم فحص المشارك فحصا" سريرياً "مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.**
- **تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.**
- **يُملأ من قبل المشارك في البحث**

في حال وجود أي استفسار: بإمكانك الاتصال بالرقم التّالي :

الطّبيبة دلال دللول: 0991227487

اسم المشارك .....

ُ أقر بأنني قرأتُ هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة دلال دللول في مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ..... توقيع المشارك: .....

يُملأ من قبل الباحث:

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

دمشق في .....

المداخلات المطبقة على المرضى:

*الاستجواب والفحص السريري.

*ملء استمارة المريض.

*تصوير الآفات وحفظها في ملف على الحاسوب.

*معالجة المرضى .

متابعة المرضى:

تم فحص المرضى على قاعدة نظامية كل أسبوعيين لتقييم الاستجابة للعلاج، والتأثيرات الجانبية كما تم تصوير جميع المرضى قبل البدء بالدراسة ثم كل أسبوعين حتى نهاية فترة العلاج.

كيفية تقييم نتائج الدراسة:

تم تقييم الفعالية العلاجية من خلال المشعرات الثلاثة السريرية الرئيسية للوردية حسب مقياس Rosacea severity rating [66]

جدول رقم (1):تقييم شدة الوردية الحطاطية البثرية من خلال المشعرات الثلاثة السريرية الرئيسية:

Rosacea severity rating.

	Severity scale			
	0	1	2	3
Erythema	none	mild	moderate	Severe
Papules	0	1-10	11-20	21-30
Pustules	0	1-10	11-20	21-30

الشكل (15) درجات الحمامى: A:خفيفة-B:متوسطة-C:شديدة[151].

جمع النتائج وتحليلها:

لتحديد الدلالة الإحصائية لمجموعة المتغيرات المختلفة تم استخدام طرائق الإحصاء الوصفي مثل المتوسط والانحراف المعياري بالإضافة لتطبيق طرق الإحصاء التحليلي للمقارنة بين المجموعات العلاجية وذلك للحصول على قيمة p-value حيث أن النتائج تم تقييمها ضمن مجال ثقة 95% بحيث إذا كانت قيمة(P-value<0.05) فهذا يدل أن الاختلاف ليس محض صدفة بل يمكن عزوه للخاصة المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتم مقارنتهما أي أنه مهم إحصائياً والعكس صحيح إذا كانت قيمة(P- >0.05 value) فهذا يدل أن الاختلاف يمكن عزوه للصدفة .

ثالثاً: النتائج:

▪ الدراسة الوصفية الإحصائية للعينة:

أولاً - وصف العينة:

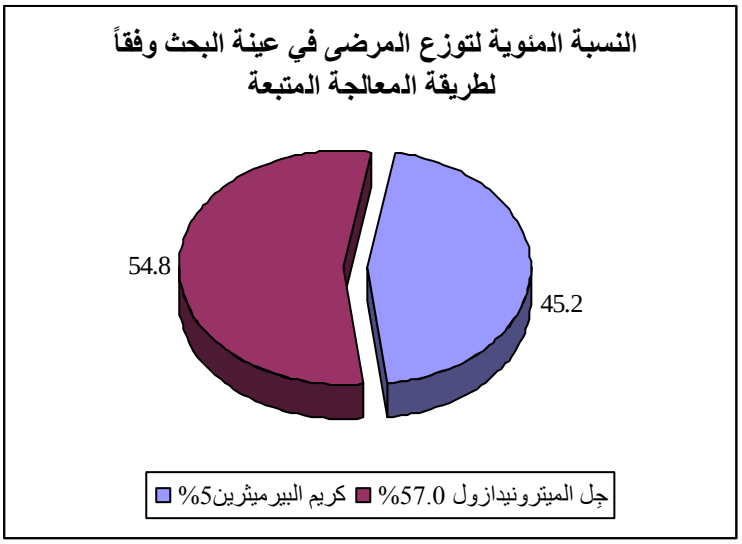
كانت عينة البحث البدئية مؤلفةً من 60 مريضاً ومريضةً كانوا جميعاً مصابين بالوردية الحطاطية البثرية الخفيفة وتراوحت أعمارهم بين 33 و70 عاماً وكانوا مقسمين إلى

مجموعتين رئيستين اثنتين متساويتين وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة (المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5%، المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75%)، ولم يتم التمكّن من متابعة 11 مريضاً ومريضةً في مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% وكذلك لم يتم التمكّن من متابعة 7 مرضى من مجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% فأصبحت عينة البحث النهائية مؤلفةً من 42 مريضاً ومريضةً مصابين بالوردية ، وكان توزع المرضى في عينة البحث كما يلي:

1- توزع المرضى في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة:

جدول رقم (1) يبين توزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى	النسبة المئوية
كريم البيرميثرين5%	19	45.2
جِل الميترونيدازول 0.75%	23	54.8
المجموع	42	100

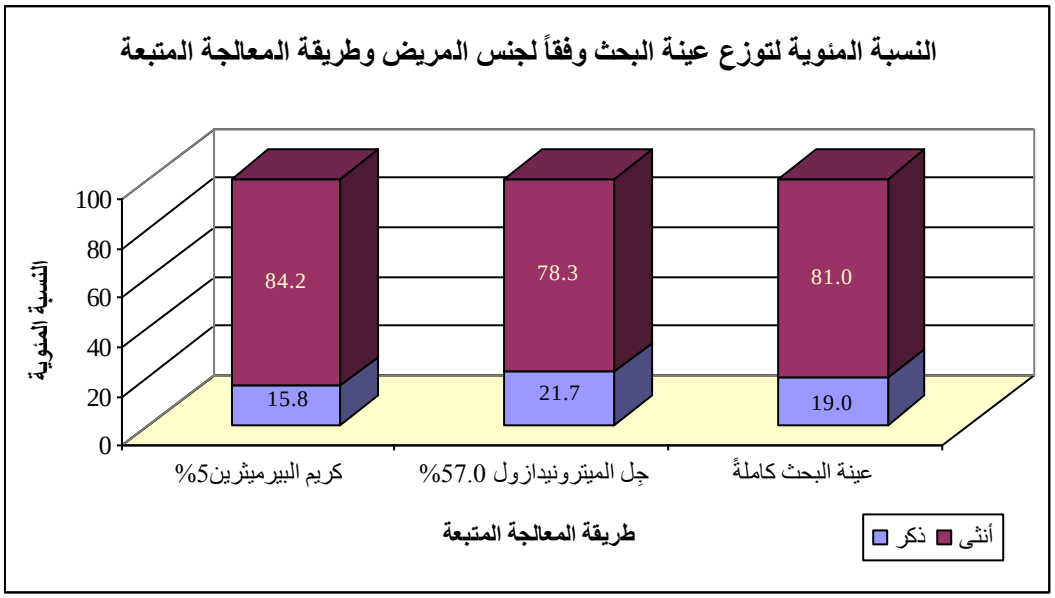


مخطط رقم(1) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

2- توزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض وطريقة المعالجة المتبعة:

جدول رقم (1) يبين توزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض وطريقة المعالجة المتبعة.

طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى	المجموع
كريم البيرميثرين5%	3	16	19	15.8	84.2	100
جِل الميترونيدازول 0.75%	5	18	23	21.7	78.3	100
عينة البحث كاملةً	8	34	42	19.0	81.0	100



مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض وطريقة المعالجة المتبعة.

***دراسة دلالة الفروق في تكرارات جنس المريض بين المجموعتين المدروستين في عينة البحث:**

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات جنس المريض بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث كما يلي:

جدول رقم (2) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات جنس المريض بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

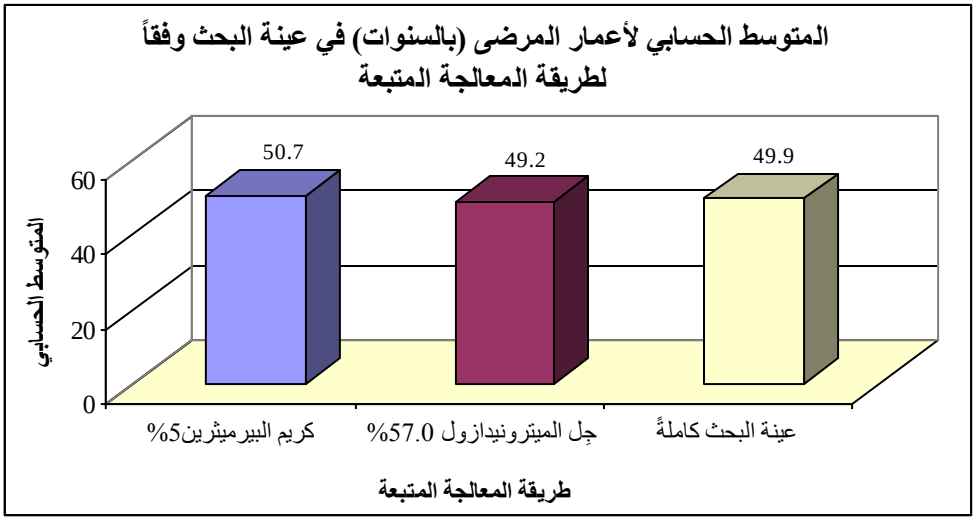
المتغيران المدروسان = جنس المريض × طريقة المعالجة المتبعة				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
42	0.239	1	0.625	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات جنس المريض بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

3- المتوسط الحسابي لأعمار المرضى في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة:

جدول رقم (4) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

المتغير المدروس	طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر المريض (بالسنوات)	كريم البيرميثرين5%	19	33	70	50.7	10.4
	جِل الميترونيدازول 0.75%	23	35	61	49.2	7.2
	مرضى عينة البحث كاملةً	42	33	70	49.9	8.7



مخطط رقم (2) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة

***دراسة دلالة الفروق في قيم عمر المريض بين المجموعتين المدروستين في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار Student's *t*-test للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم عمر المريض (بالسنوات) بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث كما يلي:

جدول رقم (3) يبين نتائج اختبار Student's *t*-tes للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم عمر المريض (بالسنوات) بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

المتغير المدروس = عمر المريض (بالسنوات)					
قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
0.540	40	1.47	2.72	0.592	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم عمر المريض (بالسنوات) بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

الدراسة الإحصائية التحليلية:

تـم الاستقصـاء عـن كـل مـن مـدة الإصـابة بالورديـة الحطاطيـة البثريـة الخفيفـة، وعـدد الحطاطات، وعدد البثرات، ودرجة الحمامى قبل المعالجة لكل مريض ومريضة في عينة البحث، ثم تمت المعالجة الطبية وتمت مراقبة هذه المتغيرات كل أسبوعين لمدة شهرين، وتم تعريف حدوث الشفاء التام على أنه زوال كافة الحطاطات والبثرات، وتمت مراقبة حدوث كل من التحسن في درجة الحمامى و الآثار الجانبية للعلاج(جفاف جلد، توسّف، حكّة، حرقة أو وخز) لكل مريض ومريضة في عينة البحث.

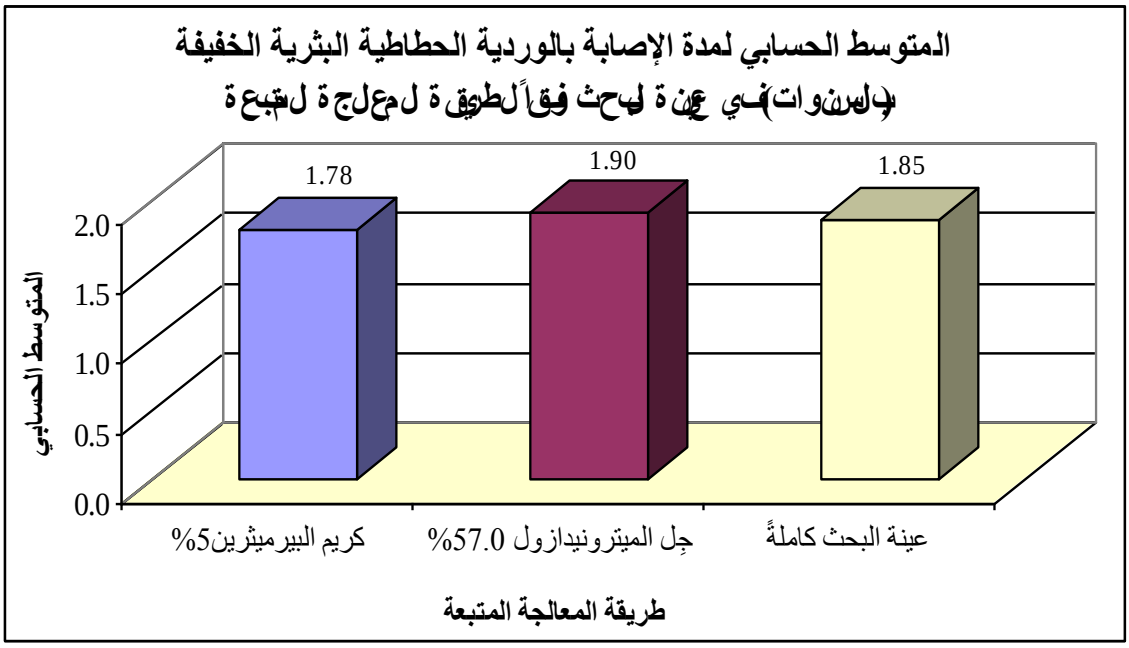
أولاً : مدة المرض:

تراوحت مدة المرض بين 3 أشهر و 3سنوات وتم حساب وسطي مدة المرض في كلا المجموعتين وحساب الانحراف المعياري وحساب الإختلاف الإحصائي في الجدول التالي:

جدول رقم (6) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ومستوى الدلالة لمدة الإصابة بالوردية الحطاطية البثرية الخفيفة (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

المتغير المدروس	طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	مستوى الدلالة
مدة الإصابة بالوردية الحطاطية البثرية الخفيفة (بالسنوات)	كريم البيرميثرين5%	19	1.78	0.96	0.691
	جِل الميترونيدازول 0.75%	23	1.90	1.00	
	مرضى عينة البحث كاملةً	42	1.85	0.97	

Student's *t*-test



مخطط رقم (4) يمثل المتوسط الحسابي لمدة الإصابة بالوردية الحطاطية البثرية الخفيفة (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

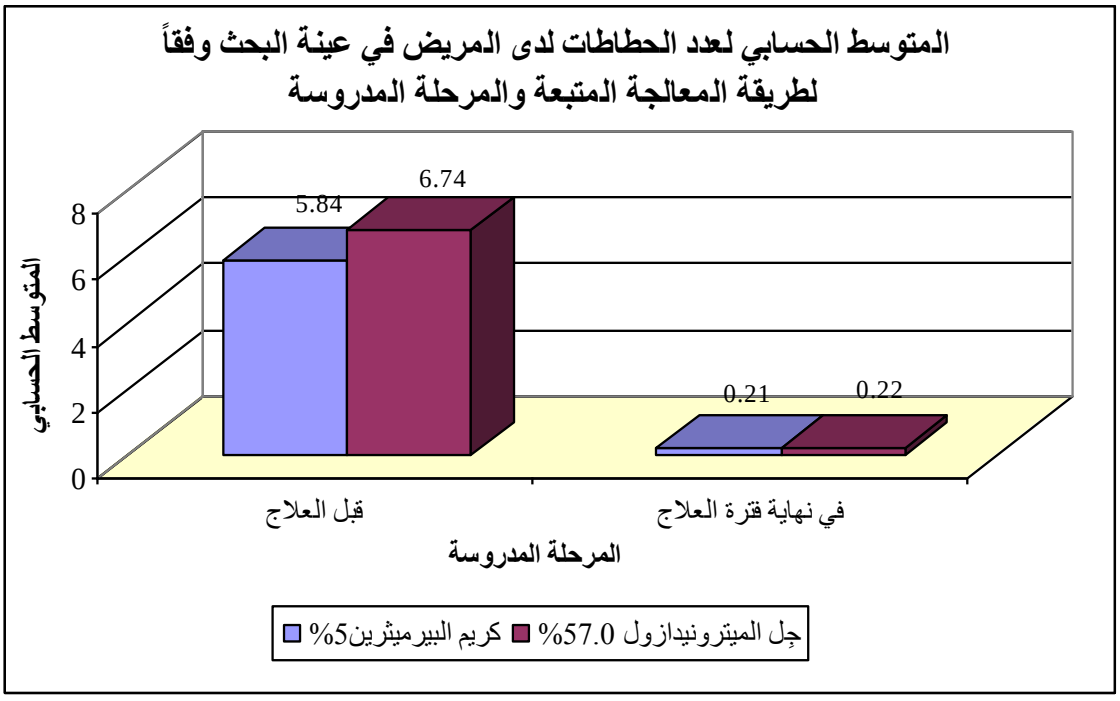
يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط قيم مدة الإصابة بالوردية الحطاطية البثرية الخفيفة (بالسنوات) بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

ثانياَ: عدد الحطاطات قبل العلاج

المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات لدى المريض في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة:

جدول رقم (7) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعدد الحطاطات لدى المريض لدى المريض في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عدد الحطاطات قبل المعالجة لدى المريض	قبل المعالجة	كريم البيرميثرين5%	19	2	10	5.84	2.36
		جِل الميترونيدازول 0.75%	23	3	10	6.74	2.32
	في نهاية فترة المعالجة	كريم البيرميثرين5%	19	0	2	0.21	0.54
		جِل الميترونيدازول 0.75%	23	0	2	0.22	0.52



مخطط رقم (5) يمثل المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات لدى المريض في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة.

*دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في عدد الحطاطات لدى المريض في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة:

- تم إجراء اختبار Student's *t*-test للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة كما يلي:

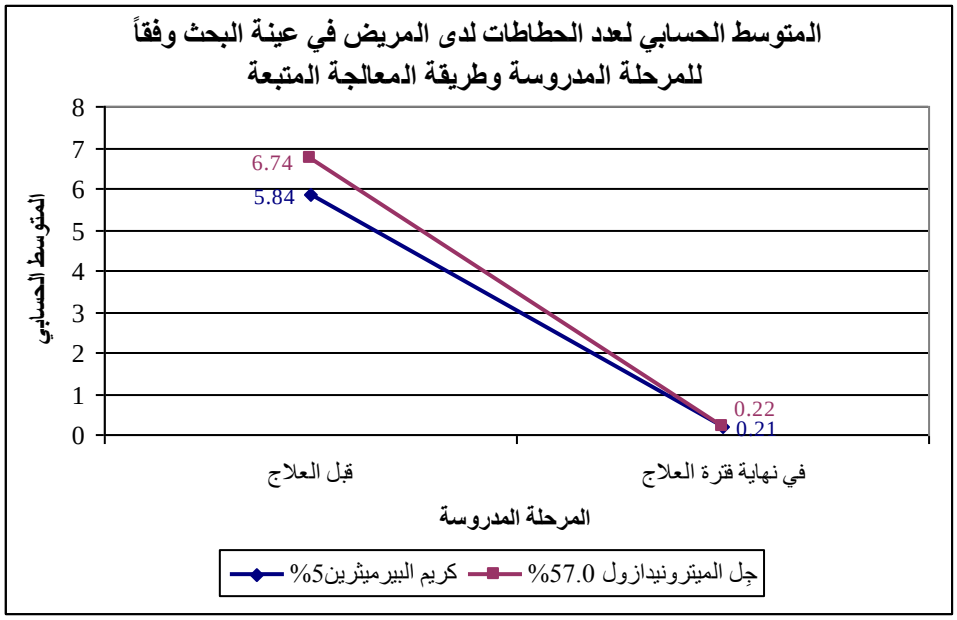
جدول رقم (8) يبين نتائج اختبار Student's *t*-test للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

المتغير المدروس = عدد الحطاطات						
المرحلة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
قبل المعالجة	-1.237	40	-0.90	0.73	0.223	لا توجد فروق دالة
في نهاية فترة المعالجة	-0.042	40	-0.01	0.16	0.967	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط عدد الحطاطات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75%، وذلك في كل من المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، في نهاية فترة المعالجة) على حدة في عينة البحث.

دراسة تأثير المرحلة المدروسة في عدد الحطاطات لدى المريض في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة:

- تم إجراء اختبار Student's *t*-test للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد الحطاطات بين المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، في نهاية فترة المعالجة) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة كما يلي:



مخطط رقم (6) يمثل المتوسط الحسابي لعدد الحطاطات لدى المريض في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة وطريقة المعالجة المتبعة.

- **نتائج اختبار Student's *t*-test للعينات المترابطة:**

جدول رقم (9) يبين نتائج اختبار Student's *t*-test للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد الحطاطات بين المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، في نهاية فترة المعالجة) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

المقارنة في عدد الحطاطات لدى المريض حسب المرحلة المدروسة بكل مجموعة على حدا					
طريقة المعالجة المتبعة	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
البيرميثرين5%	-5.63	-11.613	18	0.000	توجد فروق دالة
الميترونيدازول 0.75%	-6.52	-14.544	22	0.000	توجد فروق دالة

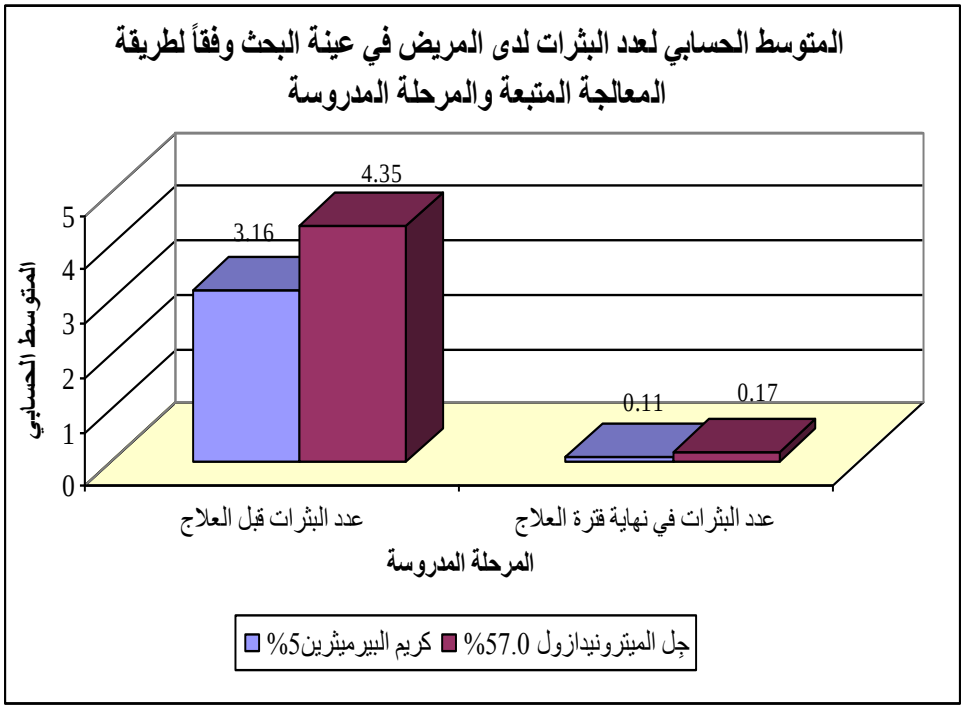
يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت طريقة المعالجة المتبعة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط عدد الحطاطات بين المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، في نهاية فترة المعالجة) مهما كانت طريقة المعالجة المتبعة المدروسة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن عدد الحطاطات لدى المريض في نهاية فترة المعالجة كان أصغر منه قبل المعالجة، وذلك في كل من مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% على حدة في عينة البحث.

ثالثاً: عددالبثرات قبل العلاج

المتوسط الحسابي لعدد البثرات لدى المريض في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة:

جدول رقم (10) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لعدد البثرات لدى المريض لدى المريض في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عدد البثرات قبل المعالجة لدى المريض	قبل المعالجة	كريم البيرميثرين5%	19	1	6	3.16	1.92
		جِل الميترونيدازول 0.75%	23	1	10	4.35	2.44
	في نهاية فترة المعالجة	كريم البيرميثرين5%	19	0	1	0.11	0.32
		جِل الميترونيدازول 0.75%	23	0	2	0.17	0.49



مخطط رقم (7) يمثل المتوسط الحسابي لعدد البثرات لدى المريض في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة

*دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في عدد البثرات لدى المريض في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة:

تم إجراء اختبار Student's *t*-test للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد البثرات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة كما يلي:

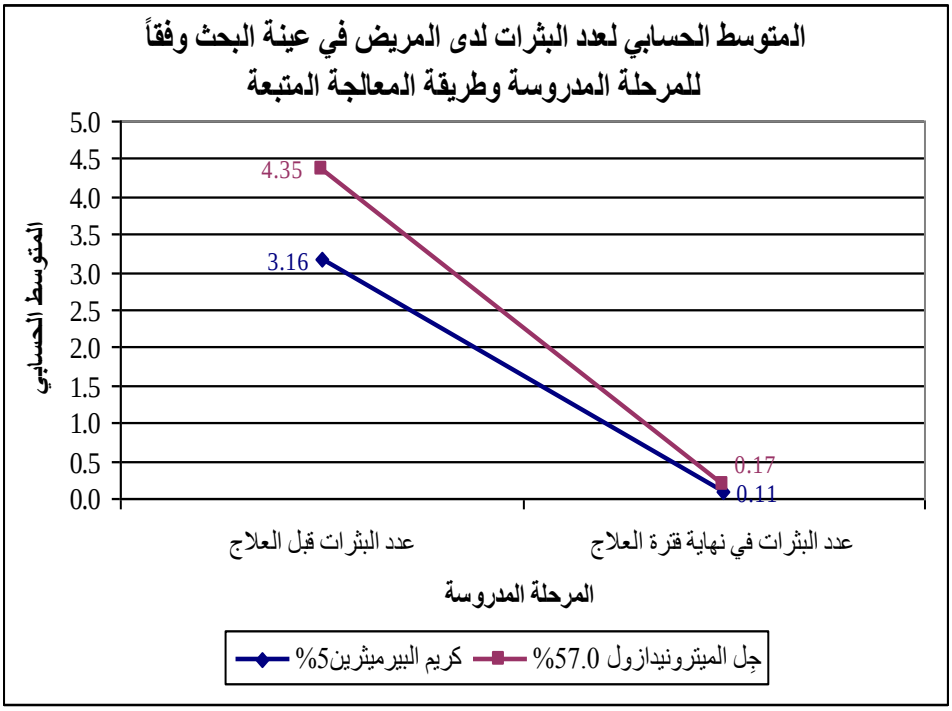
جدول رقم (11) يبين نتائج اختبار Student's *t*-test للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد البثرات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

المتغير المدروس = عدد البثرات						
المرحلة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
قبل المعالجة	-1.726	40	-1.19	0.69	0.092	لا توجد فروق دالة
في نهاية فترة المعالجة	-0.526	40	-0.07	0.13	0.602	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 مهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط عدد البثرات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75%، وذلك في كل من المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، في نهاية فترة المعالجة) على حدة في عينة البحث.

***دراسة تأثير المرحلة المدروسة في عدد البثرات لدى المريض في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة:**

- تم إجراء اختبار Student's *t*-test للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد البثرات بين المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، في نهاية فترة المعالجة) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة كما يلي:



مخطط رقم (8) يمثل المتوسط الحسابي لعدد البثرات لدى المريض في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة وطريقة المعالجة المتبعة.

نتائج اختبار Student's *t*-test للعينات المترابطة:

جدول رقم (12) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط عدد البثرات بين المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، في نهاية فترة المعالجة) في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

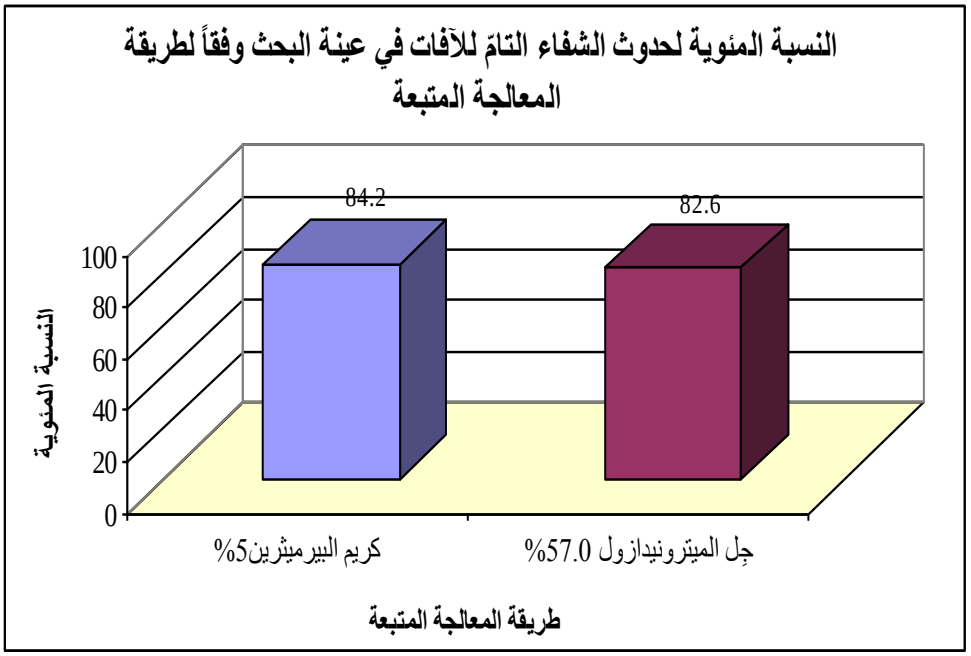
المقارنة في عدد البثرات لدى المريض حسب المرحلة المدروسة بكل مجموعة على حدا					
طريقة المعالجة المتبعة	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
البيرميثرين5%	-3.05	-7.353	18	0.000	توجد فروق دالة
الميترونيدازول 0.75%	-4.17	-8.980	22	0.000	توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت طريقة المعالجة المتبعة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط عدد البثرات بين المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، في نهاية فترة المعالجة) مهما كانت طريقة المعالجة المتبعة المدروسة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن عدد البثرات لدى المريض في نهاية فترة المعالجة كان أصغر منه قبل المعالجة، وذلك في كل من مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% على حدة في عينة البحث.

رابعاً:حدوث الشفاء (زوال كافة الحطاطات والبثرات)بنهاية فترة العلاج

جدول رقم (4) يبين نتائج مراقبة حدوث الشفاء التامّ للآفات في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	لم يحدث الشفاء التامّ للآفات	حدث الشفاء التامّ للآفات	المجموع	لم يحدث الشفاء التامّ للآفات	حدث الشفاء التامّ للآفات	المجموع
كريم البيرميثرين5%	3	16	19	15.8	84.2	100
جِل الميترونيدازول 0.75%	4	19	23	17.4	82.6	100



مخطط رقم (3) يمثل النسبة المئوية لحدوث الشفاء التامّ للآفات في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

***دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تكرارات حدوث الشفاء التامّ للآفات في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة:**

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الشفاء التامّ للآفات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث كما يلي:

جدول رقم (14) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث الشفاء التامّ للآفات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = حدوث الشفاء التامّ للآفات × طريقة المعالجة المتبعة				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
42	0.019	1	0.890	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث الشفاء التامّ للآفات بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

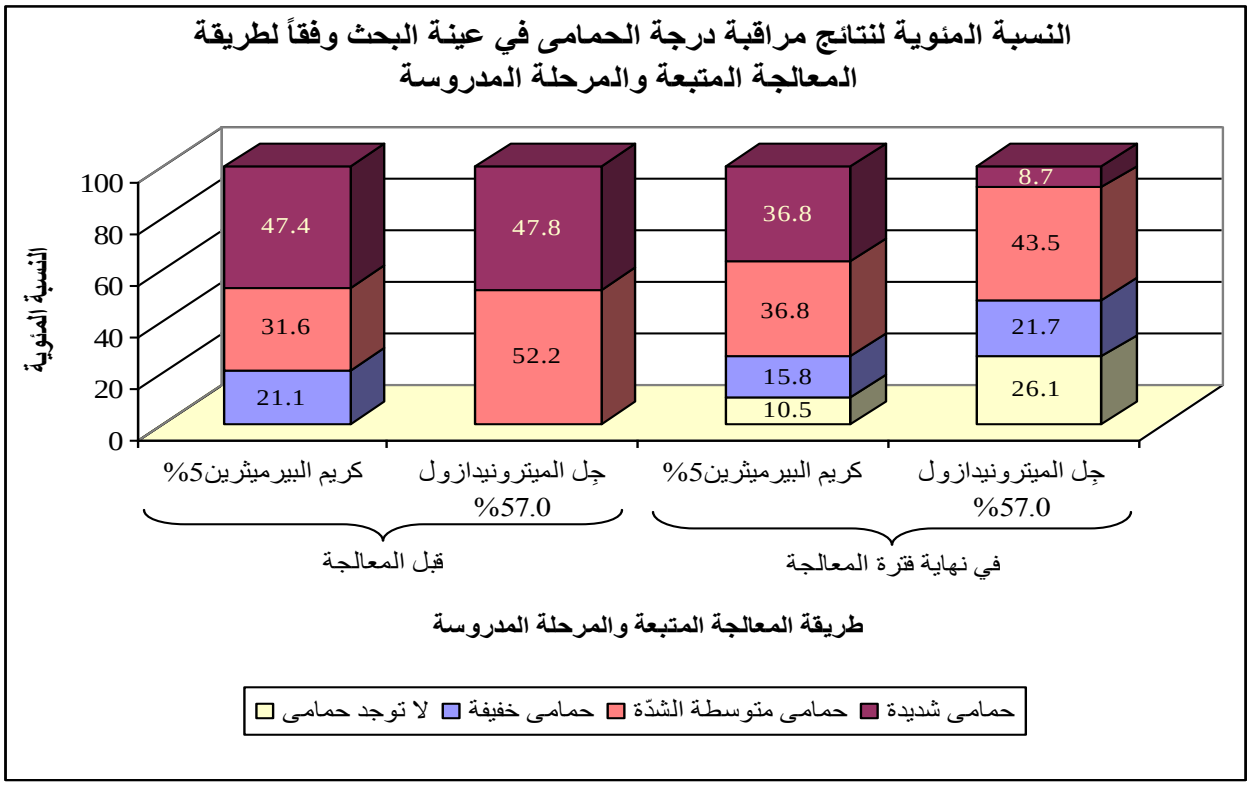
خامساً : تحسن الحمامى

دراسة درجة الحمامى في عينة البحث:

نتائج مراقبة درجة الحمامى في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة:

جدول رقم (15) يبين نتائج مراقبة درجة الحمامى في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة.

المرحلة	طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى					النسبة المئوية				
		لا توجد حمامى	حمامى خفيفة	حمامى متوسطة الشدّة	حمامى شديدة	المجموع	لا توجد حمامى	حمامى خفيفة	حمامى متوسطة الشدّة	حمامى شديدة	المجموع
قبل المعالجة	كريم البيرميثرين5%	0	4	6	9	19	0	21.1	31.6	47.4	100
	جِل الميترونيدازول 0.75%	0	0	12	11	23	0	0	52.2	47.8	100
في نهاية فترة المعالجة	كريم البيرميثرين5%	2	3	7	7	19	10.5	15.8	36.8	36.8	100
	جِل الميترونيدازول 0.75%	6	5	10	2	23	26.1	21.7	43.5	8.7	100



مخطط رقم (9) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة الحمامى في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة.

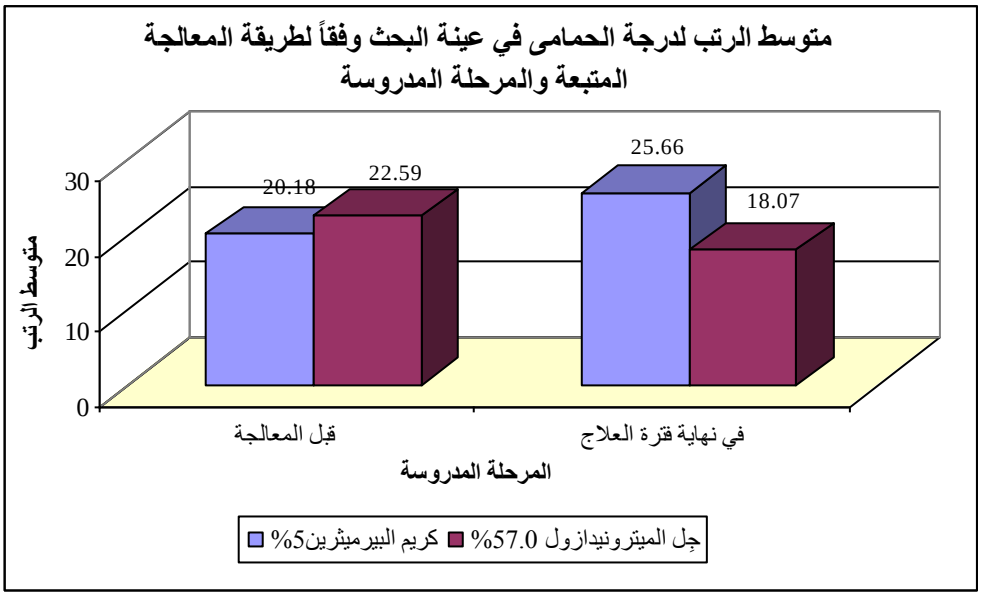
***دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تكرارات درجة الحمامى في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الحمامى بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات الرتب:**

جدول رقم (16) يبين متوسط الرتب لدرجة الحمامى في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس = درجة الحمامى			
المرحلة	طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى	متوسط الرتب
قبل المعالجة	كريم البيرميثرين5%	19	20.18
	جِل الميترونيدازول 0.75%	23	22.59
في نهاية فترة المعالجة	كريم البيرميثرين5%	19	25.66
	جِل الميترونيدازول 0.75%	23	18.07



مخطط رقم (4) يمثل النسبة المئوية متوسط الرتب لدرجة الحمامى في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والمرحلة المدروسة.

نتائج اختبار Mann-Whitney U:

جدول رقم (5) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الحمامى بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
درجة الحمامى	قبل المعالجة	193.5	0.483	لا توجد فروق دالة
	في نهاية فترة المعالجة	139.5	0.036	توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 قبل المعالجة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الحمامى قبل المعالجة بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

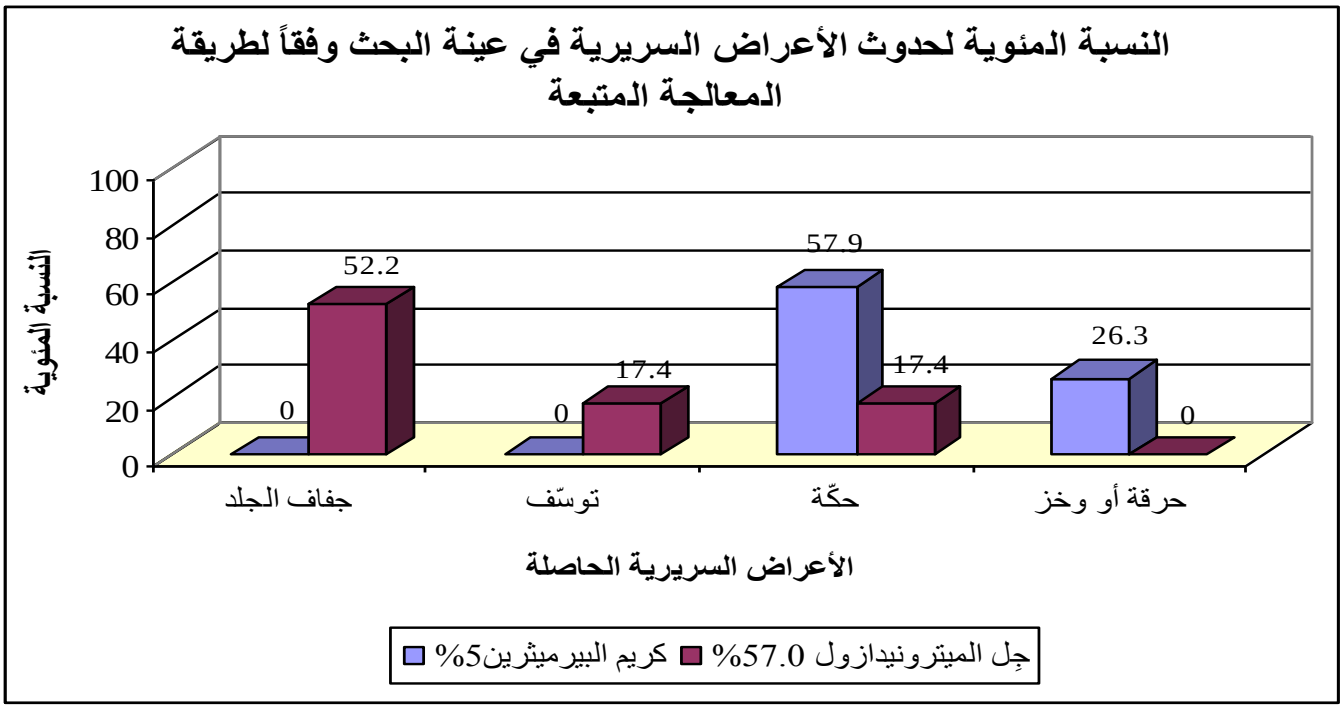
أما في نهاية فترة المعالجة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة الحمامى في نهاية فترة المعالجة بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة الحمامى في نهاية فترة المعالجة في مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% كانت أعلى منها في مجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

سادساً:دراسة التأثيرات الجانبية الحاصلة في عينة البحث

نتائج مراقبة الأعراض السريرية الحاصلة في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة

جدول رقم (18) يبين نتائج مراقبة الأعراض السريرية الحاصلة في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

الأعراض السريرية المدروسة	طريقة المعالجة المتبعة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
		لم يحدث	حدث	المجموع	لم يحدث	حدث	المجموع
جفاف الجلد	كريم البيرميثرين5%	19	0	19	100	0	100
	جِل الميترونيدازول 0.75%	11	12	23	47.8	52.2	100
توسّف	كريم البيرميثرين5%	19	0	19	100	0	100
	جِل الميترونيدازول 0.75%	19	4	23	82.6	17.4	100
حكّة	كريم البيرميثرين5%	8	11	19	42.1	57.9	100
	جِل الميترونيدازول 0.75%	19	4	23	82.6	17.4	100
حرقة أو وخز	كريم البيرميثرين5%	14	5	19	73.7	26.3	100
	جِل الميترونيدازول 0.75%	23	0	23	100	0	100



مخطط رقم (11) يمثل النسبة المئوية لحدوث الأعراض السريرية في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة.

***دراسة تأثير طريقة المعالجة المتبعة في تكرارات كل من التأثيرات الجانبية المدروسة في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث كل من الأعراض السريرية الحاصلة (جفاف جلد، توسّف، حكّة، حرقة أو وخز) بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث كما يلي:

جدول رقم (19) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات حدوث كل من التأثيرات الجانبية الحاصلة بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

المتغيران المدروسان	عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
حدوث جفاف جلد × طريقة المعالجة المتبعة	42	13.878	1	0.000	توجد فروق دالة
حدوث توسّف × طريقة المعالجة المتبعة	42	3.652	1	0.056	لا توجد فروق دالة
حدوث حكّة × طريقة المعالجة المتبعة	42	7.435	1	0.006	توجد فروق دالة
حدوث حرقة أو وخز × طريقة المعالجة المتبعة	42	6.871	1	0.009	توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 بالنسبة لحدوث التوسّف، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات حدوث التوسّف بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي اتأثيرات الجانبية الحاصلة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات كل من حدوث جفاف الجلد وحدوث الحكّة وحدوث حرقة أو وخز بين مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% ومجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث، وبدراسة جدول التكرارات والنسب المئوية الموافق (الجدول رقم 50) يُلاحظ أن نسبة حدوث جفاف الجلد في مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% كانت أصغر منها في مجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75%، ويُلاحظ أن نسبة حدوث الحكّة ونسبة حدوث حرقة أو وخز في مجموعة المعالجة باستخدام كريم البيرميثرين5% كانت أكبر منها في مجموعة المعالجة باستخدام جِل الميترونيدازول 0.75% في عينة البحث.

شكل (16): صورة لمريضة من مجموعة المترونيدازول قبل العلاج (A) وبعد العلاج (B).

شكل (17) صورة لمريضة من مجموعة البيرميثرين قبل العلاج (A) وبعد العلاج (B)

رابعاً: التحليل والمناقشة:

أولاً: النتائج العلاجية:

الوردية الحطاطية البثرية هي الشكل الكلاسيكي من الوردية، تصيب بشكل مسيطر النساء في متوسط العمر وتتظاهر باحمرار مركز الوجه مع حطاطات حمامية محاطة ببثرات دقيقة،وأحياناً تترافق مع نوبات من التوهج وشعريات متوسعة قد يصعب تمييزها كونها تنشأ على ارضية حمامية.

في دراستنا فضلنا أن نقارن بين البيرميثرين الموضعي والمترونيدازول الموضعي كونه دواء مدروس بشكل جيد ومعروف بفائدته في علاج الوردية الحطاطية البثرية خفيفة الشدة .

بلغ متوسط أعمار مجموعة البيرميثرين 50.7سنة، ومتوسط أعمار مجموعة المترونيدازول 49.2 وكانت قيمة p= 0.592> 0.05 وهذا يدل على عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين من ناحية العمر وبالتالي المجموعتان كانتا متجانستين من حيث العمر.

تراوحت مدة المرض في عينة الدراسة بين 3أشهر إلى 3سنوات وكان متوسط مدة المرض في مجموعة البيرميثرين1.78 سنة و1.9سنة في مجموعة المترونيدازول وكانت قيمة

p=0.691 > 0.05 وهذا يدل على عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث مدة المرض وبالتالي المجموعتان متجانستان من حيث مدة المرض.

من ناحية الجنس كان توزع المرضى في مجموعة البيرميثرين(3ذكور-16إناث), وكان توزع المرضى في مجموعة المترونيدازول(5ذكور-18إناث)، وكانت قيمة p= 0.625 > 0.05 وهذا دليل على عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين من ناحية الجنس والمجموعتان متجانستان من حيث الجنس.

بالنسبة للحطاطات كان متوسط مشعر الحطاطات في مجموعة البيرميثرين قبل العلاج **5.8** وفي مجموعة المترونيدازول **6.7** و في نهاية الفترة العلاجية انخفض متوسط عدد الحطاطات في مجموعة البيرميثرين إلى **0.21** ومجموعة الميترونيدازول إلى **0.22** وبدراسة دلالة الفروق بين المجموعتين **لم يكن هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين حسب طريقة العلاج المتبعة**

{قبل العلاج p=(0.05<0.223)، بنهاية العلاج p=0.05<0.967**}**

لكن كان هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين من حيث المرحلة المدروسة

{ مجموعة البيرميثرين5% p =0.05<0.000،ومجموعة الميترونيدازول 0.75%

{ 0.05<0.000=p }

ومنه نستنتج أن كلاالطريقتين المتبعتين في العلاج فعالتين و لهما نفس الفعالية على مشعر الحطاطات

أما متوسط مشعر البثرات فكان قبل العلاج في مجموعة البيرميثرين **3.2** وفي مجموعة الميترونيدازول **4.3** وبنهاية العلاج انخفض متوسط عدد البثرات في مجموعة البيرميثرين إلى **0.11** ومجموعة الميترونيدازول إلى 0.17 وبدراسة دلالة الفروق بين المجموعتين **لم يكن هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين حسب طريقة العلاج المتبعة**

{قبل العلاج p=0.05<0.092، وبنهاية العلاج p=0.05<0.602 }

لكن كان هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين من حيث المرحلة المدروسة

{ مجموعة البيرميثرين5% p=0.05<0.000،ومجموعة الميترونيدازول0.75%

{ 0.05<0.000=p }

ومنه نستنتج أن كلا الطريقتين المتبعتين في العلاج فعالتين ولهما نفس الفعالية على مشعر البثرات

وتمت المقارنة بين المجموعتين من حيث نسبة الشفاء (زوال كافة الحطاطات والبثرات) فكانت في مجموعة البيرميثرين 84.2 وفي مجموعة الميترونيدازول 82.6 وكانت قيمة p=0.89>.0.05 وبالتالي **لايوجد فرق إحصائي بين المجموعتين في نسبة الشفاء.**

بالنسبة لتحسن الحمامى كان متوسط الرتب في مجموعة البيرميثرين قبل العلاج 20.8وفي مجموعة المترونيدازول 22.59ولم يكن هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين (حسب اختبار Monn-Whiteny U) u=0.483 > 0.05 ،لكن بعد انتهاء العلاج تناقص متوسط الرتب في مجموعة الميترونيدازول إلى 18.07بينما لم يتناقص متوسط الرتب في مجموعة البيرميثرين 25.66 وكانت قيمة **u= 0.036<0.05 وبالتالي يوجد فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث تحسن الحمامى حيث كان التحسن أفضل في مجموعة الميترونيدازول**

ثانياً: مناقشة التأثيرات الجانبية:

كانت التأثيرات الجانبية خفيفة وعابرة ولم تستلزم إيقاف الدواء وقد اقتصرت بشكل رئيسي على الحكة التي بلغت نسبتها 57.9% في مجموعة البيرميثرين وهي أعلى من مجموعة المترونيدازول حيث بلغت 17.4%،وكانت قيمة p=0.006<0.05وبالتالي هناك فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث الحكة ، وجاء بالمرتبة الثانية حس الجفاف حيث بلغ في مجموعة البيرميثرين 0% وهو أقل من مجموعة المترونيدازول حيث بلغ 52.2%،وكانت قيمة p=0.00<0.05وبالتالي هناك فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث التسبب بجفاف الجلد ،وجاء بالمرتبة الثالثة الإحساس بالحرقة والوخز حيث بلغت نسبته في مجموعة البيرميثرين 26.3%بينما كانت في مجموعة الميترونيدازول 0%،وكانت قيمة p=0.009<0.05 وبالتالي هناك فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث التسبب بالإحساس الحارق والواخز ، وأخيراً بلغت نسبة حدوث التوسف في مموعة الميترونيدازول 17.4% بينما بلغت في مجموعة البيرميثرين 0% وكانت قيمة p=0.056>0.05 وبالتالي لم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث التوسف الجلدي .

ومنه نلاحظ أن **البيرميثرين أكثر إحداثاً للحكة والحرقة والوخز** ،بينما **الميترونيدازول أكثر إحداثاً لجفاف الجلد والتوسف**

خامساً:المقارنة مع الدراسات العالمية

- مقارنة مع الدراسة الشبيهة بدراستنا التي أجريت في تركيا عام2002-2001[66]:

Permethrin 5% Cream versus Metronidazole 0.75% Gel for the Treatment of Papulopustular Rosacea

A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study

Kocak M.[a] · Yagli S.[b] · Vahapoğlu G.[b] · Ekşioğlu M.[b]
Department of Dermatology, Ankara Education and Research Hospital, Ministry of Health, Ankara, Turkey

	عدد المرضى	العمر	الجنس	مشعرالحطاطات		مشعر البثرات	مشعرالحمامى
الدراسة التركية	63مريض	51سنة	15ذكور/48إناث	23مريض في مجموعة البيرميثرين و20مريض في مجموعة الميترونيدازول و20مريض في مجموعة الغفل	لم يكن هناك فرق إحصائي بين البيرميترين والميترونيدازول من حيث الفعالية لكن أفضل من الغفل	لم يكن هناك فرق إحصائي بين البيرميترين والميترونيدازول من حيث الفعالية لكن أفضل من الغفل	لم يكن هناك فرق إحصائي بين البيرميترين والميترونيدازول من حيث الفعالية لكن أفضل من الغفل
دراستنا	42مريض	49.9سنة	8ذكور/34إناث	19 مريض في مجموعة البيرميثرين و23مريض في مجموعة الميترونيدازول	لم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين	لم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين	كان هناك فرق إحصائي واضح بين المجموعتين حيث كان للميترونيدازول الأفضلية

كانت نتائج دراستنا متقاربة مع نتائج الدراسة التركية في كلا المجموعتين من حيث فعالية كل من البيرميثرين والميترونيدازول في علاج الآفات الحطاطية البثرية للوردية لكن اختلفت النتائج بالنسبة لتحسن الحمامى حيث أظهرت نتائج الدراسة التركية أن كل من البيرميثرين والميترونيدازول لهما نفس الفعالية بالنسبة لتحسن الحمامى بينما أظهرت نتائج دراستنا أن الميترونيدازول فعاليته أكبر من البيرميثرين (قد يكون سبب هذا الاختلاف صغر حجم العينةأو الآلية المرضية التي يعمل بها كلا الدوائين فالبيرميثرين هو قاتل للطفيليات بينما الميترونيدازول يوقف تصنيع الحمض النووي عن طريق عرقلة وتقطيع شريط الـ DNA، كما يمتلك فعالية مضادة للالتهاب حيث يثبط هجرة الكريات البيض، ينقص إنتاج الجذور الحرة مثل hydrogen peroxide الذي يؤدي لتخريب النسج، ويكبح الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا) .[149-150]

- وبالمقارنة مع دراسة د.محمد عابده التي أجريت في قسم الأمراض الجلدية والزهرية بدمشق 2015 [152]

جدول رقم (36): مقارنة العمر والجنس ومدة الشكاية بدراستنا مع دراسة الدكتور محمد عابده.

	الجنس	وسطي العمر	مدة الشكاية
دراسة د:محمد	71.2%إناث- 28.8%ذكور	47.5سنة	2.5 سنة
دراستنا	78.3%إناث- 21.7%ذكور	49.9 سنة	1 سنة

نلاحظ أن نتائج دراستنا كانت متقاربة مع الدراسة السابقة من حيث وسطي العمرومدة الشكاية والتوزع الجنسي

- بالنسبة لفعالية الميترونيدازول في علاج الوردية توجد العديد من الدراسات التي أظهرت فعاليته في إنقاص الآفات الالتهابية (الحطاطات والبثرات) والحمامى مقارنة مع الدواء الغفل:

*في دراسة قام بها Drake وزملاؤه في فـsanfrancisco عام 1997لدراسة عالية كريم الميترونيدازول 0.75% [153]

التركيبة والقائم بالدراسة وعام الدراسة	تصميم الدراسة	مدة الدراسة- ومرات التطبيق	عدد المرضى	نسبة التحسن في الآفات الالتهابية مقارنة مع الدواء الغفل
Metronidazole (186) 0.75% cream 1997 Drake, et al***	عشوائية- ثنائية التعمية	12 أسبوع- مرتين باليوم	143	-62.5% مقابل43% للسواغ
دراستنا	عشوائية مستقبلية غير معماة مضبوطة بشاهد	شهرين مرتين يومياً	42	%82.6

نلاحظ أن نتائج دراستنا كانت متقاربة مع الدراسة العالمية من حيث فعالية المترونيدازول

** وفي دراسة قام بها Beutner وزملاؤه في new orleansعام 2005 لدراسة فعالية الميترونيدازول باختلاف السواغات وكانت النتائج متشابهة حتى باختلاف السواغ حيث كانت فعالية الكريم مشابهة للجل مشابهة للوشن :[154]

التركيبة والقائم بالدراسة وعام الدراسة	تصميم الدراسة	مدة الدراسة- ومرات التطبيق	عدد المرضى	نسبة التحسن في الآفات الالتهابية مقارنة مع الدواء الغفل
Metronidazole 1% gel Beutner, et al 2005	عشوائية- أحادية التعمية- متعددة المراكز	10أسابيع- مرة باليوم	1200	67% فعالية 1%جل - 58%فعالية1% كريم-46% فعالية سواغ الجل
دراستنا	عشوائية غير معماة مضبوطة بشاهد	شهرين مرتين يومياً	42	%82.6

سادساً: الخلاصة:

أظهرت هذه الدراسة أن الوردية الحطاطية البثرية أشيع عند النساء منها عند الذكور، وأن متوسط أعمار المرضى المصابين بحدود 49.9سنة، وأن متوسط مدة الشكاية قبل مراجعة المشفى حوالي 1سنة وأن الاستجابة العلاجية فيما يتعلق بالحطاطات والبثرات كانت متماثلة بين البيرميثرين والميترونيدازول ولم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين، في حين كانت الحمامى استجابتها أفضل للمترونيدازول من البيرميثرين،وكان هناك فرق إحصائي بين المجموعتين، بالنسبة للتأثيرات الجانبية كانت خفيفة وعابرة ومقتصرة على الحكة بشكل رئيسي، حس الحرق والوخز، جفاف الجلد، والتوسف.
وبالتالي فإن البيرميثرين كريم 5% علاج فعال وآمن ومكافئ للمترونيدازول جل 0.75% في معالجة الوردية الحطاطية البثرية خفيفة الشدة ويمكن استخدامه كخيارفعال بديل عن المترونيدازول في حال عدم توافره.

سابعاً: التوصيات:

- يمكن اعتبار كريم البيرميثرين 5% علاجاً فعالاً بديلاً عن المترونيدازول 0.75% جل في حال عدم توافره.
- إجراء دراسات على مجموعات أكبر لتعزيز النتائج التي حققتها دراستنا
- إجراء دراسات على حجم عينة أكبرلدراسة تأثير البيرميثرين على الحمامى.
- إجراء دراسات أخرى لتقييم ومتابعة النكس .
- إجراء دراسات على الوردية الحطاطية البثرية متوسطة الشدة والشديدة كعلاج مساعد.
- إجراء دراسات على أنواع أخرى من الوردية والأمراض المتعلقة بها لتقييم فعالية كريم البيرميثرين 5% في علاجها.

المراجع

1:Martin S,Gerd P etal.Adnexal diseases.In Jean L, Joseph L eds. Dermatology Bolognia.Mosby Elsevier,2008,vol 1:489-548.

2: Marks R. Rosacea: hopeless hypotheses, marvelous myths and dermal disorganization.In Marks R, Plewig G, eds. *Acne and Related Disorders*. London: MartinDunitz, 1989: 293–9.

3: Wilkin J, Dahl M *et al*. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002: 46: 584-7.

4: Berth J,Jones J etal.Rosacea,Perioral Dermatitis and similar Dermatoses.In Tony B,Stephen B eds.Rook's Textbook of Dermatology.Blackwell,2010,vol 2:43.1-43.20.

5: Gługiewicz S, Ratajczak S, etal. "Role of psychological factors in course of the rosacea." *Roczniki Akademii Medycznej w Bialymstoku* 2005: 49-53.

6: Wilkin JK. Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea.*J Invest Dermatol* 1981: 76: 15–8.

7: Culp S, Brittney S etal. "Rosacea: a review." *Pharmacy and Therapeutics* 2009:34.1-38.

8: Bernstein JE, Soltani K. Alcohol-induced rosacea flushing blocked by naloxone.*Br J Dermatol* 1982; 107: 59–61.

9: Jaworek AK, Wojas P . "Aggravating factors of rosacea." *Przeglad lekarski* 2008: 180-183.

10: Rosen T, Stone MS. Acne rosacea in blacks. *J Am Acad Dermatol* 1987,17:70–3.

11: Kyriakis KP, Palamaras I et al. Epidemiologic aspects of rosacea. JAm Acad Dermatol 2005, 53: 918–9.

12: Drolet B, Paller AS. Childhood rosacea. Pediatr Dermatol 1992,9: 22–6.

13: Wilkin JK. Rosacea, Pathophysiology and treatment. *Arch Dermatol* 1994, 130:359–62.

14:Wilkin, Jonathan K. "Oral Thermal-Induced Flushing in Erythematotelangiectatic Rosacea." *Journal of Investigative Dermatology* 1981,76.1 : 15–18.

15: Guzman SD, Ishiuji Y et al. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol 2007, 57: 800–5.

16: Rosina P, Zamperetti MR et al. Videocapillaroscopic alterationsin erythematotelangiectatic rosacea. J Am Acad Dermatol 2006, 54: 100–4.

17: Smith JR, Lanier VB et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. Br J Ophthalmol 2007,91: 226–9.

18:Spoendlin J , Voeqel J et al. "Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom." *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013,69.3: 399-406.

19: Oztas MO, Balk M et al. The role of free oxygen radicals in the aetiopathogenesis of rosacea. Clin Exp Dermatol 2003, 28: 188–92.

20: Baz K, Cimen MY et al. Plasma reactive oxygen species activity and antioxidant potential levels in rosacea patients: correlation with seropositivity to Helicobacter pylori. Int J Dermatol 2004,43: 494–7.

21: Yamasaki K, Henry L et al. "Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin." *The FASEB Journal* 2006,20.12 :2068-2080.

22: Yamasaki K, Di Nardo A et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 2007, 13: 975–80.

23: Fischer M,Gemende I et al. "Skin Function and Skin Disorders in Parkinson's Disease." *Journal of Neural Transmission* 2001,108.2: 205–213.

24: Anon. Rosacea in hot water. *Lancet* 1981, 8221: 647.

25: Guarrera M, Parodi A *et al*. Flushing in rosacea: a possible mechanism. *Arch Dermatol Res* 1982, 272: 311–6.

26: Powell FC, Corbally N etal. Substance P levels in rosacea. In: Marks R, Plewig G, eds. *Acne and Related Disorders*. London: Martin Dunitz, 1989: 307–10.

27: Baraniuk, James N etal. "Naloxone, ethanol, and the chlorpropamide alcohol flush." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1987,11.6 : 518-520.

28: Spoendlin J, Karatas G et al. "Rosacea in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a population-based case-control study." *Inflammatory bowel diseases* 2016,22.3 : 680-687.

29: Powell FC, Dawa MA etal. Positive *Helicobacter pylori* serology in rosacea patients. *Ir J Med Sci* 1992, 161:S 75.

30: Schneider MA, Skinner RB *et al*. Serologic determination of Hp in rosacea patients and controls. *Clin Res* 1992, 40; 831A.

31: Bonamigo RR, Leite CS etal. Rosacea and Helicobacter pylori: interference of systemic antibiotic in the study of possible association. J Eur Acad Dermatol Venereol 2000, 14: 424–5.

32: Camilo D, Chris J et al. "Rosacea: A Cutaneous Marker of Helicobacter Pylori Infection? Results of a Pilot Study." *Acta Dermato-Venereologica* 2003,83.4: 282–286.

33: Szlachcic A, Sliwowski Z et al. Helicobacter pylori and its eradication in rosacea. J Physiol Pharmacol 1999, 50: 777–86.

34: Bettina W, Alexander K. "Helicobacter Pylori Infection in Skin Diseases." *American Journal of Clinical Dermatology 2002,* 3.4: 273–282.

35: Grigoris I, Virender K etal. "Non–Gastrointestinal Tract Associations of Helicobacter Pylori Infection." *Archives of Internal Medicine* 1999,159.9 : 925.

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

37:Erbagci Z, Orhan O."The Significance of Demodex Folliculorum Density in Rosacea." *International Journal of Dermatology* 1998,37.6 : 421–425.

38: Frank CP. "Rosacea and the pilosebaceous follicle." *Cutis* Suppl 2004,74.3 :9-12.

39:Forton, F. "Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012,26.1: 19-28.

40: Roth AM. *Demodex folliculorum* in hair follicles of eyelid skin. *Ann Ophthalmol* 1979,11: 37–40.

41: English FP, Nutting WB. Demodicosis of ophthalmic concern. *Am J Ophthalmol* 1981, 91: 362–72.

42: Ayres S Jr, Mihan R. Rosacea-like demodicosis involving the eyelids. *Arch Dermatol* 1967, 95: 63–6.

43: Post CF, Juhlin E. *Demodex folliculorum* and blepharitis. *Arch Dermatol* 1963,88: 298–302.

44: Kamoun B, Fourati M *et al*. Blepharitis due to demodex: myth or reality? *J Fr Ophthalmol* 1999,22: 525–7.

45: Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 1969,100: 683–91.

46: Ramelet AA, Perroulaz G. Rosacee: etude histopathologique de 75 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1988, 115: 801–6.

47: Ecker RI, Winkelmann RK. Demodex granuloma. *Arch Dermatol* 1979, 115: 343–4.

48: Vin-Christian K, Maurer TA etal. Acne rosacea as a cutaneous manifestation of HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1994,30: 139–40.

49: Barrio J, Lecona M *et al*. Rosacea-like demodicosis in an HIV positive child. *Dermatology* 1996, 192: 143–5.

50: Wilkin J, Dahl M et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol. 2002,46:584–7.

51:Jansen T, Gerd P. "Rosacea: classification and treatment." *Journal of the Royal Society of Medicine* 1997,90.3: 144.

52:Scerri, L. "Persistent Facial Swelling in a Patient with Rosacea. Rosacea Lymphedema." *Archives of Dermatology* 1995,131.9 :1071–1071.

53: Marks R, Harcourt-Webster JN. Histopathology of rosacea. *Arch Dermatol* 1969, 100: 683–91.

54: Gubisch W. Das Otophym-Eine Raritat. *HNO* 1983, 31: 56–8.

55: Lutz ME, Otley CC. Rhinophyma and coexisting occult skin cancers. *D1ermatol Surg* 2001, 27: 201–2.

56: Leyngold M. "Basal cell carcinoma and rhinophyma." *Annals of plastic surgery* 2008,61.4 : 410-412.

57: Michel JL, Cabibel F. Frequency, severity and treatment of ocular rosacea during cutaneous rosacea. *Ann Dermatol Venereol* 2003, 130: 20–4.

58: Starr PAJ, McDonald R. Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med* 1969, 62: 9–11.

59:Bernardini MD, Francesco P et al. "Chronic eyelid lymphedema and acne rosacea: report of two cases." *Ophthalmology* 2000,107.12: 2220-2223.

60: Erzurum SA, Feder RS etal. Acne rosacea with keratitis in childhood. *Arch Ophthalmol* 1993, 111: 228–30.

61: Chamaillard M, Mortemousque B *et al*. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol* 2008, 144: 167–71.

62: Meschig R, Melnik B etal. Ophthalmic complications of rosacea. In: Marks R, Plewig G, eds. *Acne and Related Disorders*. London: Martin Dunitz, 1989: 321–5.

63: Gudmundsen KJ,Donnell BF etal. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26: 211–4.

64: Sobrin L, Zuguo L et al. "Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant." *Investigative ophthalmology & visual science* 2000,41.7 : 1703-1709.

65: Afonso A,Dagoberto C et al. "Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1α concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea." *Investigative ophthalmology & visual science* 1999,40.11 : 2506-2512.

66: Nazir SA, Murphy S *et al*. Ocular rosacea in childhood. *Am J Ophthalmol* 2004, 137: 138–44.

67: Bamford JT, Gessert CE *et al*. Childhood stye and adult rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55: 951–5.

68:Sneddon I. Perioral dermatitis. Br J Dermatol 1972, 87: 430–4.

69:Wilkinson DS. What is perioral dermatitis? Int J Dermatol 1981,20: 485–6.

70:Velangi SS, Humphreys F etal. Periocular dermatitis associated with the prolonged use of a steroid eye ointment. Clin Exp Dermatol 1998, 23: 297–8.

71: Dirschka T, Tronnier H etal. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. Br J Dermatol 2004, 150: 1136–41.

72:Malik R, Quirk CJ. Topical applications and perioral dermatitis. Australas J Dermatol 2000, 41: 34–8.

73:Weber G. Rosacea like dermatitis. Contraindication or intolerance reaction to strong steroids. Br J Dermatol 1972, 86: 253–9.

74:Cotterill JA. Perioral dermatitis. Br J Dermatol 1979, 101: 259–62.

75: Guin JD. Complications of topical hydrocortisone. J Am Acad Dermatol 1981, 4: 417–22.

76:Dubus JC, Marguet C et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. Allergy 2001, 56: 944–8.

77: Adams SJ. Perioral dermatitis in renal transplant recipients maintained on corticosteroids and immunosuppressive therapy. Br J Dermatol 1982, 106: 589–92.

78:Ramelet A, Delacretaz J. "Histopathologic study of perioral dermatitis." *Dermatologica* 1980,163.5 : 361-369.

79:Veien NK, Munkvad JM et al. Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis. J Am Acad Dermatol 1991, 24: 258–60.

80: Weber K, Thurmayr R etal. topical erythromycin preparation and oral tetracycline for the treatment of perioral dermatitis: a placebo-controlled trial. J Dermatolog Treat 1993, 4: 57–9.

81:Oppel T, Pavicic T et al. Pimecrolimus cream (1%)efficacy in perioral dermatitis—results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled study in 40 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007, 21: 1175–80.

82:Jensen SL, Holmes R. Rosacea fulminans associated with pegylated interferon alpha-2B and ribavirin therapy. J Drugs Dermatol 2003, 2: 554–6.

83:Plewig G, Jansen T etal. Pyoderma faciale: a review and report of 20 additional cases: is it rosacea? Arch Dermatol 1992, 128: 1611–7.

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

85:Egan CA, Rallis TM etal. Rosacea induced by beclomethasone dipropionate spray. Int J Dermatol 1999, 38: 133–4

86: Leyde J. "Steroid Rosacea." *Archives of Dermatology* 1974, 110.4 : 619–622.

87:Martin DL. "Recent Onset of Smooth, Shiny, Erythematous Papules on the Face. Steroid Rosacea Secondary to Topical Fluorinated Steroid Therapy." *Archives of Dermatology* 1989, 125.6 : 820–828

88:Goldman D. "Tacrolimus Ointment for the Treatment of Steroid-Induced Rosacea: A Preliminary Report." *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001,44.6 : 995–998.

90:Chu CY. The use of 1% pimecrolimus cream for the treatment of steroid-induced rosacea. Br J Dermatol 2005, 152: 396–9.

91:Lee DH, Suh DH. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroid induced rosacea: an 8-week split-face clinical trial. Br J Dermatol 2008, 158: 1069–76.

92: Jansen T, Plewig G. The treatment of rosaceous lymphoedema. Clin Exp Dermatol 1997, 22: 57.

93:Veraldi S, Maria CH etal. "Morbihan syndrome." *Indian dermatology online journal* 2013, 4.2 : 122.

94: Ohata C, Saruban H etal. Granulomatous rosacea affecting the lacrimal and salivary glands. Arch Dermatol 2004, 140: 240–2.

95: Ramelet AA, Perroulaz G. Rosacee: etude histopathologique de 75 cas. Ann Dermatol Venereol 1988, 115: 801–6.

96: Ecker RI, Winkelmann RK. Demodex granuloma. Arch Dermatol 1979, 115: 343–4.

97: Helm KF, Menz J etal. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. J Am Acad Dermatol 1991, 25: 1038–43.

98: Aroni K, Tsagroni E etal. Rosacea: a clinicopathological approach. Dermatology 2004, 209: 177–82.

99: Aroni K, Tsagroni E et al. A study of the pathogenesis of Rosacea: how angiogenesis and mast cells may participate in a complex multifactorial process. Arch Dermatol Res 2008, 300: 125–31.

100: Lever L, Marks R. Diagnostic discrimination between acne and rosacea. In: Marks R, Plewig G, eds. Acne and Related Disorders. London: Martin Dunitz, 1989: 317–20.

101: Bell HK, Poston GJ etal. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. Br J Dermatol 2005, 152: 715.

102: Seiji M. "Haber's Syndrome. Familial Rosacea-Like Dermatosis with Keratotic Plaques and Pitted Scars." ***Archives of Dermatology*** **1971, 103.4 :452–455.**

103: Akpek EK, Merchant A etal. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. Ophthalmology 1997, 104: 1863–7.

104:Del RJQ. "Systemic therapy for rosacea: focus on oral antibiotic therapy and safety." ***Cutis*** **Suppl 2000,66.4: 7-13.**

105: B Van V,RingoIr S et al. "Immunomodulating effects of antibiotics: literature review." ***Infection*** **1996, 24.4 : 275-291.**

106: Del R, Webster GF ***et al*****. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-infl ammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea.** ***J Am Acad Dermatol*** **2007,56: 791–802.**

107: Bakar O, Demirçay Z etal. Therapeutic potential of azithromycin in rosacea. ***Int J Dermatol*** **2004, 43: 151–4.**

108: Fernandez OA. Oral use of azithromycin for the treatment of acne rosacea. ***Arch Dermatol*** **2004, 140: 489–90.**

109: Jansen T, Melnik B etal. Gramnegative Follikulitis als Begleit Komplikation bei Rosazea. ***Aktuel Dermatol*** **1994, 20: 381–4.**

110: Ertl GA, Levine N etal. A comparison of the efficacy of topical tretinoin and low dose oral isotretinoin in rosacea. ***Arch Dermatol*** **1994, 130: 319–24.**

111: Hofer T. Continuous 'microdose' isotretinoin in adult recalcitrant rosacea. ***Clin Exp Dermatol*** **2004, 29: 204–5.**

112: Irvine C, Kumar P etal. Isotretinoin in the treatment of rosacea and rhinophyma. In: Marks R, Plewig G, eds. ***Acne and Related Disorders*****. London: Martin Dunitz 1989: 301–5.**

113: Park H, James Q etal. "Use of oral isotretinoin in the management of rosacea." ***The Journal of clinical and aesthetic dermatology*** **2011, 4.9 : 54.**

114: Nielson PG. Treatment of rosacea with 1% metronidazole cream. A doubleblind study. *Br J Dermatol* 1983, 108: 327–32.

115: Wilkin JK. "Use of Topical Products for Maintaining Remission in Rosacea." *Archives of Dermatology* 1999, 135.1: 79-80

116: NIELSEN PG. "A Double-Blind Study of 1% Metronidazole Cream Versus Systemic Oxytetracycline Therapy for Rosacea." *British Journal of Dermatology* 1983, 109.1 : 63–66.

117: Breneman D, Savin R *et al*. Double-blind, randomized, vehicle controlled clinical trial of once-daily benzoyl peroxide/clindamycin topical gel in the treatment of patients with moderate to severe rosacea. *Int J Dermatol* 2004, 43: 381–7.

118: Stuart M. "A comparison of topical azelaic acid 20% cream and topical metronidazole 0.75% cream in the treatment of patients with papulopustular rosacea." *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999, 40.6: 961-965

119: Bamford JT, Elliott BA etal. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50: 107–8.

120: Crawford KM, Russ B etal. Pimecrolimus for treatment of acne rosacea. *Skinmed* 2005, 4: 147–50.

121: Weissenbacher S, Merkl J *et al*. Pimecrolimus cream 1% for papulopustular rosacea: a randomized vehicle-controlled double-blind trial. *Br J Dermatol* 2007, 156: 728–32.

122: Antille C, Saurat JH etal. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial infl ammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2004,140: 457–60.

123: Gorman CR, White SW. Rosaceiform dermatitis as a complication of treatment of facial seborrheic dermatitis with 1% pimecrolimus cream. *Arch Dermatol* 2005, 141: 1168.

124: Faghihi G,Khosravani P et al. "Dapsone Gel in the Treatment of Papulopustular Rosacea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial." *Journal of drugs in dermatology: JDD* 2015,14.6 : 602-606.

125: Kocak M, Yagli S etal. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. *Dermatology* 2002, 205: 265–70.

126: Sanchez J, Somolinos AL *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the combined effect of doxycycline hyclate 20 mg tablets and metronidazole 0.75% topical lotion in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53: 791–7.

127: Wilkin JK. The effect of nadolol on flushing reactions in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1989, 20: 202–5.

128: Wilkin JK. Effect of sub depressor clonidine on flushing reactions in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked flushing reactions. *Arch Dermatol* 1983 119: 211–4.

129: Shanler SD, Ondo AL. Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. *Arch Dermatol* 2007,143: 1369–71.

130: Lowe NJ, Behr KL *et al*. Flash lamp pumped dye laser for rosacea aassociated telangiectasia and erythema. *J Dermatol Surg Oncol* 1991, 17: 522–5.

131: Clark SM, Lanigan SW etal. Laser treatment of erythema and telangiectasia associated with rosacea. *Lasers Med Sci* 2002, 17: 26–33.

132: Angermeier MC. Treatment of facial vascular lesions with intense pulsed light. *J Cutan Laser Ther* 1999,1: 95–100.

133: Kim SJ, Young L et al. "Comparative Efficacy of Radiofrequency and Pulsed Dye Laser in the Treatment of Rosacea." *Dermatologic Surgery* 2017,43.2:204-209.

134: Mark J,Melissa K et al. "Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea." *Journal of drugs in dermatology: JDD* 2014,13.6 : 699-704.

135: Bradley S, Lea P et al. "Impact of Intradermal AbobotulinumtoxinA on Facial Erythema of Rosacea." *Dermatologic Surgery* 2015,41 : S9-S16.

136: Jansen T, Plewig G. The treatment of rosaceous lymphoedema. Clin Exp Dermatol 1997,22: 57.

137: Scerri L, Saihan EM. Persistent facial swelling in a patient with rosacea. *Arch Dermatol* 1995, 131: 1069–74.

138: Bernardini FP, Kersten RC *et al*. Chronic eyelid lymphedema and acne rosacea. Report of two cases. *Ophthalmology* 2000,107: 2220–3.

139: Bechara FG, Jansen T *et al*. Morbihan's disease: treatment with CO2 laser blepharoplasty. *J Dermatol* 2004, 31: 113–5.

140: Aysegul A, Duriye D etal. "Treatment of ocular rosacea: comparative study of topical cyclosporine and oral doxycycline." *International journal of ophthalmology* 2015,8.3: 544.

141: van der L,Van Ratingen AR et al. "DOMINO, doxycycline 40mg vs minocycline 100mg in the treatment of rosacea: a randomised, single blinded, non-inferiority trial, comparing efficacy and safety." *British Journal of Dermatology* 2016.

142: Shine WE, McCulley JP etal. Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibomianitis patients. *Exp Eye Res* 2003, 76: 417–20.

143: Seal DV, Wright P *et al*. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995, 79: 42–5.

144: Dakovic´ Z, Vesic´ S *et al*. Ocular rosacea and treatment of symptomatic Helicobacter pylori infection: a case series. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007, 16: 83–6.

145: Plenk HP. Rhinophyma, associated with carcinoma, treated successfully with radiation. *Plast Reconstr Surg* 1995, 95: 559–62.

146: http://npic.orst.edu/factsheets/PermeGen.html

147: https://www.drugs.com/mtm/permethrin-topical.html

148: Miyachi Y, Imamura S etal. Anti-oxidant action of metronidazole: a possible mechanism of action in rosacea. Br JDermatol 1986, 114:231–234.

149: Grove DI, Mahmound AA etal. Suppression of cell-mediated immunity by metronidazole. Int Arch Allergy Appl Immunol 1977, 54: 422–427.

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

151: http://www.rosacea.org/grading/gradingsystem.php#toc7.

152: العد الوردي- بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية- دمحمد عابده – بإشراف أ.م.د: لينة الحاج ابراهيم، 2015.

153:Drake L, Leyden J et al. Evaluation of topical metronidazole cream in rosacea. Presented at: American Academy of Dermatology 55th Annual Meeting 1997 Mar 21-26; San Francisco, P65.

154:Beutner K, Calvarese B, Graeber M. A multi-center, investigator-blind clinical trial to assess the safety and efficacy of metronidazole gel 1% as compared to metronidazole gel vehicle and metronidazole cream 1% in the treatment of rosacea.

Presented at: American Academy of Dermatology 63rd Annual Meeting; 2005 Feb 18-22; New Orleans, P101.