الجمهوريّة العربيّة السوريّة
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كليّة الطب البشري
قسم الأمراض الجلديَّة والزهريَّة

دراسةُ فعاليَّةِ الجرعاتِ المُنخفضةِ جداً من الإيزوترتينوئين الفموي في علاج ورديَّةِ الوجهِ الحطاطية البثرية الخفيفةِ إلى المتوسطة

بحثٌ علميٌّ أُعِدَّ لنيلِ درجةِ الماجستير في الأمراضِ الجلديَّةِ والزهريَّةِ

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. زينب كنجو

بإشراف
الأستاذ الدكتور
نضال حمادي

2022 م

قرارُ الحُكمِ مع توقيعِ اللَّجنةِ

تصريحٌ خطيٌّ

أنا الموقِّعُ أدناهُ أصرِّحُ بعلمي الكامل وقبولي:

1- أنَّ كلَ ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيَّةٌ فكريَّةٌ وماليَّةٌ بالتشاركِ مع جامعةِ دمشق، وأنَّني ألتزمُ بأخذِ موافقةِ الجامعةِ في حالِ رغبتي بنشرِ البحثِ أو الأطروحةِ أو جزءٍ منها نصَّاً أو مضموناً خارجَ إطارِ الجامعةِ (من دورِ نشرٍ أو مكتباتٍ أو مواقع الكترونيَّةٍ وغيرها من وسائلِ النَّشرِ).

2- أنَّهُ لا يوجدُ جزءٌ من هذهِ الأطروحةِ تمَّ اقتباسهُ من عملٍ آخرَ أو أُنجِزَ للحصولِ على شهادةٍ أخرى في جامعةِ دمشق أو أيَّةِ جامعةٍ أو معهدٍ تعليميٍّ داخلَ الجمهوريَّةِ العربيَّةِ السُّوريَّةِ أو خارجَها.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

فهرس المحتويات (Table of Contents)

قائمة الجداول	V
قائمةُ الأشكال والرسوم البيانية	VI
قائمة الاختصارات	VII
الملخَّص	VIII
الباب الأوَّل: القسمُ التمهيدي	1
الباب الثاني: القسمُ النظري	8
الفصلُ الأوَّل: ورديَّةُ الوجهِ، التَّعريفُ والوبائيَّات	9
1-1-مقدمة	19
1-2-الوبائيات	10
الفصلُ الثاني: الآلية الإمراضية	11
2-1-سوء الوظيفة المناعية	11
2-2-المُسبِّباتُ الإنتانيَّةُ	11
2-3-الأشعة فوق البنفسجية	12
2-4-فرطُ نشاطِ الأوعيَةِ الدَّمويَّةِ	13
2-5-الوراثة	14
الفصل الثالث: المظاهرُ السريرية	15
3-1-التصنيف	15
3-2-المظاهر السريرية	17
الفصل الرابع: التشخيص والتشخيص التفريقي	22
4-1-معايير التشخيص	22
4-2-التشريح المرضي النسيجي	23
4-3-التشخيص التفريقي	24
4-4-الوردية الحبيبومية	28
4-5-الوردية الخاطفة	29
الفصل الخامس العلاج	30
5-1-التدابير العامة	30
5-2-علاجُ احمرارِ الوجهِ، التوهُّجِ، حساسيَّةِ الجلدِ، وجفافِ الجلدِ	31
5-3-علاجُ الحطاطاتِ والبثراتِ	34
5-4-علاجُ تغيُّراتِ الجلدِ الفيميَّةِ	42
5-5-علاجُ المظاهرِ العينيَّةِ	42
5-6-حالات خاصة	43

الباب الثالث: القسمُ العملي	45
الفصلُ الأوَّلُ: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ	46
1-1-هدف البحث	46
1-2-خلفية البحث وأهميته	46
1-3-مناهج البحث وأدواته	47
الفصلُ الثاني نتائجُ البحث	51
2-1-الخصائص القاعدية لمرضى البحث	51
2-2-النتائج العلاجية	60
2-3-التحاليل المخبرية	66
2-4-التأثيرات الجانبية	67
2-5-تقييم الاستجابة على العلاج	68
2-6-تقييم النكس بعد 9 أشهر	69
الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية	71
الفصلُ الرابع: الخلاصة، المحددات، والتوصيات	76
4-1-الخلاصة	76
4-2-المحددات	76
4-3-التوصيات	77
المراجع	78
الملاحق	84
Abstract	86

قائمةُ الجداول List of Tables

رقم الجدول	محـــــــتـوى الجـــــدول	رقم الصفحة
1	الأنماطُ الضَّوئيَّةُ للجلدِ Fitzpatrick	10
2	المظاهرُ التَّشخيصيَّةُ، الرئيسيَّةُ، والثانويَّةُ للورديَّةِ	22
3	آليَّةُ عملِ الإيزوترتينوئين الفموي في مختلفِ أنواعِ الخلايا	40
4	التقييم العالمي لشدَّةِ الورديَّةِ	49
5	توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ حسب الجنس	52
6	توزُّع مرضى الورديَّةِ حسب الجنس وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة	52
7	توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريةِ	53
8	مقارنةُ متوسِّط عمر مرضى الورديَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة	54
9	توزُّع مجموعتي البحث وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ	54
10	توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ حسب شدَّةِ المرضِ	55
11	توزُّع شدَّةِ الورديَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	56
12	مقارنةُ متوسِّطِ عدد الحطاطاتِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	57
13	مقارنةُ متوسِّطِ عدد البثرات وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	57
14	مقارنةُ شدَّةِ الحمامى وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	58
15	مقارنةُ شدَّةِ توسُّع الشعريَّات وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	59
16	مقارنةُ عدد الحطاطاتِ بين مجموعتي البحث خلالَ أوقات المتابعة	60
17	مقارنةُ عدد البثراتِ بين مجموعتي البحث خلالَ أوقات المتابعة	61
18	مقارنةُ شدَّةِ الحُمامى بعدَ شهرين من العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	63
19	مقارنةُ شدَّةِ الحُمامى بعدَ 6 أشهرٍ من العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	63
20	مقارنةُ شدَّةِ توسُّع الشعريَّات بعدَ شهرين من العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة	64
21	مقارنةُ شدَّةِ توسُّع الشعريَّات بعدَ 6 أشهرٍ من العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	65
22	مقارنةُ متوسِّطِ نتائجِ التحاليلِ المخبريَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	66
23	مقارنةُ حدوثِ التأثيراتِ الجانبيَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	67
24	مقارنةُ نتائجِ الاستجابةِ على العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	68
25	مقارنةُ حدوثِ النَّكسِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	69
26	مقارنةٌ بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّة	73

قائمةُ الأشكالِ والرسومِ البيانية List of Figures

رقم الشكل	محـــــــتـوى الشـــــكل	رقم الصفحة
1	الأنواعُ الفرعيَّةُ للورديَّةِ	16
2	احمرارُ الجزءِ المَركزي من الوجهِ مع توسُّعِ شعريَّاتٍ في الورديَّةِ.	17
3	حُمامى مع توسُّعِ شَعريَّاتِ	18
4	فِيمةُ الأنفِ (rhinophyma)	19
5	الورديَّة، حطاطاتٌ حماميَّةٌ متعدِّدةٌ عل الخدِّ	19
6	الورديَّة، حطاطاتٌ التهابيَّةٌ وبثراتٌ على الأنفِ والذقن والخدَّين	20
7	الورديَّةُ العينيَّةُ	21
8	خزعةٌ نسيجيَّةٌ من ورديَّةٍ حُماميَّةٍ مع توسُّعِ شعريَّاتٍ	23
9	التهابُ الجلدِ المثّي	24
10	الحُمامى الوجنيَّةُ في الذِّئبةِ الحُماميَّةِ الجلديَّةِ الحادَّةِ	25
11	الحُمامى البنفسجيَّة حولَ الحجاج في التهابِ الجلدِ والعضلات	26
12	عدّ شائعٌ في منطقةِ الوجهِ	26
13	التَّقرانُ الشَّعريُّ الأحمرُ الوجهي (Keratosis pilaris rubra faceii)	27
14	ورديَّةٌ حبيبوميَّةٌ	28
15	ورديَّةٌ خاطفةٌ	29
16	توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ	53
17	توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ حسب شدَّةِ المرضِ	55
18	توزُّع شدَّةِ الورديَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	56
19	مقارنةُ شدَّةِ الحمامى وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	58
20	مقارنةُ شدَّةِ توسُّع الشعريَّات وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	58
21	عدد الحطاطاتِ خلال أوقات المتابعةِ بين مجموعتي البحث	61
22	عدد البثراتِ خلال أوقات المتابعةِ بين مجموعتي البحث	62
23	تغيُّر شدَّةِ الحُمامى خلال مدة المتابعة لدى مجموعتي البحث	64
24	تغيُّر شدَّةِ توسُّع الشَّعريَّات خلال مدة المتابعة لدى مجموعتي البحث	65
25	نتائجُ الاستجابةِ على العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	69
26	حدوثُ النَّكسِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ	70

قائمةُ الاختصاراتِ List of Abbreviations

الاختصار	باللغة الإنكليزية	باللغة العربية
H. pylori	Helicobacter pylori	الملويَّةُ البوابيَّةُ
UVB	Ultra violet B	الأشعَّةُ فوقُ البنفسجيَّةِ B
VEGF-2	Vascular endothelial growth factor receptor-2	عاملُ النُّمو البطاني الوعائي-2
FGF-2	Fibroblast growth factor- 2	عاملُ نمو أرومَات اللِّيفِ -2
ROSCO	ROSacea Consensus	اللَّجنةُ العالميَّةُ للورديَّةِ
BCC	Basal Cell Carcinoma	سرطانُ الخلايا القاعديَّةِ
SLE	Systemic lupus erythematous	الذِّئبةُ الحُماميَّةِ الجهازيَّةِ
KOH	Potassium hydroxide	هيدروكسيد البوتاسيوم
KTP	Potassium titanyl phosphate	فوسفات تيتانيل البوتاسيوم
FDA	Food and Drug Administration	إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ
IL-2	Interlukin-2	إنترلوكين-2
IFN-α	Interferon-alpha	إنترفيرون-ألفا
ATRA	All-trans retinoic acid	حمضُ الريتينوئيك المفروق
RAR	Retinoic acid receptor	مُستَقبِلُ حمض الريتينوئيك
RXR	Retinoic X receptor	مُستَقبِلُ الريتينوئيك X
CBC	Complete blood count	تعداد دم كامل
CPK	Creatine phosphokinase	كرياتين فوسفوكيناز
B-HCG	Beta-Human Chorionic Gonadotropins	الجزءُ بيتَّا من الهرمون الموجِّه للغدد التناسلية المشيمية البشرية
AST	Aspartate aminotransferase	ناقلةُ أمين الأسبارتات
ALT	Alanine aminotransferase	ناقلةُ أمين الألانين
GGT	Gamma glutamyl transferase	غامَّا غلوتاميل ترانسفيراز
LDL	Low-density lipoprotein	البروتينُ الشحميُّ منخفضُ الكثافةِ
HDL	High-density lipoprotein	البروتينُ الشحميُّ مرتفعُ الكثافةِ

المُلخَّصُ

الخلفيَّة: الورديَّةُ مرضٌ جلديٌّ التهابيٌّ يؤثِّرُ على نوعيَّةِ الحياةِ. الإيزوترتينوئين هو خيارٌ علاجيٌّ في الحالاتِ الشَّديدةِ. يوجدُ جدلٌ حولَ فعاليَّةِ الجرعةِ المُنخفضةِ من الإيزوترتينوئين لعلاجِ الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ.

الهدف: تهدفُ هذه الدِّراسةُ إلى تقييمِ فعاليَّةِ الجرعاتِ المُنخفضةِ جداً من الإيزوترتينوئين وسلامتها لعلاجِ الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المُتوسِّطةِ.

المواد والطُّرق: تجربةٌ سريريَّةٌ عشوائيَّةٌ شملت 42 مريضاً يعانونَ من الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المُتوسِّطةِ والتي أُجريَت في مستشفى الأمراض الجلديَّةِ، جامعة دمشق، سوريا، خلالَ المدة ما بين كانون الأول 2019 وكانون الثاني 2021. تلقَّت المجموعةُ الأولى 0.25 مغ/كغ/يوم والأخرى 0.15 مغ/كغ/يوم لمدَّةِ 6 أشهرٍ. كانت مُتغيِّراتُ الاستجابةِ هي عددُ الآفاتِ ومستوى الحُمامى وتوسُّعِ الشَّعريَّاتِ عند البداية، بعد شهرين، وبعد 6 أشهر. تمَّ تقييمُ النكسُ بعد 9 أشهر.

النَّتائجُ: بعد ستَّةِ أشهرٍ من العلاجِ، كانت الاستجابةُ ممتازةً أو جيِّدةً في 71.4% (42/30) من المرضى. كان الانخفاضُ في عددِ الحَطاطاتِ والبَثراتِ مُتشابهاً في كلي المجموعتين. تحسَّنت شدَّةُ الحُمامى في كلتا المجموعتين، وكذلك شدَّةُ توسُّع الشَّعريَّات.

بعدَ شهرين من العلاج بالإيزوترتينوئين، عانى 17 مريضاً (40.5%) من آثارٍ جانبيَّةٍ، كان أكثرُها شيوعاً جفافُ الجلدِ، يليهِ الألمُ في البطنِ والتهابُ الشِّفةِ. مع ذلكَ، لم يكن هناكَ فرقٌ كبيرٌ في معدَّلِ التأثيراتِ السَّلبيَّةِ بين المجموعتين. لوحظت زيادةٌ في غامَّا غلوتاميل ترانسفيراز (GGT)، الشحومِ الثلاثيَّةِ، الكوليسترول الكلي، وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) في المرضى الذين تلقُّوا جرعةَ 0.25 مغ/كغ/يوم، على الرُّغمِ من أنَّ الفروق كانت ذاتَ دلالةٍ إحصائيَّةٍ، إلا أنَّها لم تكن مهمَّةً سريريَّاً ولم تستدعِ إيقافَ العلاجِ في أيٍّ من المجموعتين.

الاستنتاج: إنَّ فعاليَّةَ وسلامةَ كلا الجرعتين المنخفضتين من الإيزوترتينوئين متشابهةٌ، ووفقاً لهذهِ النَّتائجِ يُوصى باستخدامِ الإيزوترتينوئين بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم للمرضى الذين يعانون من الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ.

الكلمات المفتاحيَّة: الورديَّةُ، الإيزوترتينوئين، الجُرعة المنخفضةُ جداً.

البابُ الأوَّلُ: القسمُ التَّمهيدي

أولاً: المقدِّمةُ

الورديَّةُ (Rosacea) هي مرضٌ مزمنٌ شائعٌ يمكنُ أن يتظاهرَ بمجموعةٍ متنوِّعةٍ من المظاهرِ الجلديَّةِ أو العينيَّةِ. تؤثِّرُ الإصابةُ الجلديَّةُ في المقامِ الأوَّلِ على الجزءِ المَركزي من الوجهِ، وتتميَّزُ بأعراضٍ وعلاماتٍ مثلَ التَّوَهُّجِ، الاحمِرارِ، الحَطاطاتِ، البَثراتِ، توسُّعِ الشَّعريَّاتِ، وتغيُّراتٍ مُميَّزةٍ في جلدِ الأنفِ مع تضخُّمٍ (الفيمةِ). قد تحدثُ أيضاً إصابةٌ عينيَّةٌ. يَصعُبُ تقييمُ انتشارِ الورديَّةِ بسببِ مظاهرها السَّريريَّةِ المُتغايرةِ والتَّنوُّعِ الواسعِ لاضطراباتِ الجلدِ التي تُبدي مظاهرَ سريريَّةً مُماثلةً. تتراوحُ تقديراتُ انتشارِ الورديَّةِ في الأفرادِ ذوي البشرةِ الفاتحةِ من 1 إلى 10%. إنَّ البالغينَ الذين تزيدُ أعمارُهم عن 30 عاماً هم الفئةُ العمريَّةُ الأساسيَّةُ المُتأثِّرةُ بالورديَّةِ، ويحدثُ الاضطرابُ لدى النِّساءِ أكثرَ من الرجالِ. يُصابُ الذكورُ بالتَّغيراتِ الجلديَّةِ الفيميَّةِ أكثرَ من النساءِ.

إنَّ المساراتِ التي تؤدِّي إلى تطوُّرِ الورديَّةِ ليسَت مفهومةً فهماً كاملاً. تشملُ العواملُ المُساهِمةُ المُقترَحةُ ما يلي: الشُّذوذاتُ في المناعةِ البدئيةِ، الارتكاساتُ الالتهابيَّةُ للعضويَّاتِ الدَّقيقةِ الجلديَّةِ، أذيَّةُ الأشعَّةِ فوق البنفسجيَّةِ، وسوءُ الوظيفةِ الوعائيَّةِ.

تطوَّرَ تَصنيفُ الورديَّةِ من التَّقسيمِ إلى أنواعٍ فرعيَّةٍ مُتميِّزةٍ (الورديَّةِ الحُماميَّةِ الوعائيَّةِ، الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ، الورديَّةِ الفيميَّةِ، والورديَّةِ العينيَّةِ) إلى مقاربةٍ قائمةٍ على النَّمطِ الظَّاهري تأخذُ بالحسبان السِّماتِ المُختلفةَ للورديَّةِ كمظاهرَ لحدثيَّةٍ مرضيَّةٍ مستمرَّةٍ متعدِّدةِ المُتغيِّراتِ.

غالباً ما يستهدِفُ العلاجُ المكوِّناتِ السريريَّةَ النوعيَّةَ للورديَّةِ: الطرائقَ القائمةَ على الضَّوءِ باستخدامِ الليزر أو الضَّوءِ النَّبضي المُكثَّف لعلاجِ توسُّعِ الشعريَّاتِ ومقلِّداتُ مستقبلاتِ ألفا الأدرينياليَّةِ للحُمامى الوجهيَّةِ. تعدُّ الأدويةُ الموضعيَّةُ مثل الميترونيدازول، حمض الأزيليك، والإيفرمكتين علاجاتٍ من الخطِّ الأوَّلِ في المرضِ الحطاطي البثري الخفيفِ إلى المتوسِّطِ. بالنسبةِ للذين يعانونَ من حطاطاتٍ أو بثراتٍ التهابيَّةٍ عديدةٍ، أو الذين يعانونَ من مرضٍ أكثرَ شدَّةً ولا يستجيبونَ لواحدٍ أو أكثرَ من العلاجاتِ الموضعيَّةِ، فقد يستفيدونَ من العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ مثلَ تتراسيكلين.

إنَّ إيزوترتينوئين (Isotretinoin) هو ريتينويد صُنعيٌّ مُشتقٌّ من ريتينول (فيتامين A). وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) في عام 1982 على الإيزوترتينوئين الفموي لعلاجِ العدَّ الشائعِ، واعتُمِدَ في أوروبا عام 1983، ممَّا أحدث ثورةً في علاج الأشكالِ الشديدةِ للعدِّ الشَّائعِ. أثبتت عديدٌ من الدِّراساتِ منذُ ثمانينيَّاتِ القرنِ الماضي فعاليَّةَ الإيزوترتينوئين الفموي لعلاجِ الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ الشَّديدةِ، واستخدمت معظمُ تلكَ الدِّراساتِ أنظمةَ علاجِ العُدِّ الشَّائعِ (جرعة 0.5–1 مغ/كغ/يوم

لمدَّةِ 4 أشهرٍ). أشارت الدِّراساتُ الحديثةُ إلى أنَّ الجرعاتِ المُنخفضةَ جداً من الإيزوترتينوئين الفموي (0.1 – 0.3 مغ/كغ/يوم أو الجرعةَ الثَّابتةَ 20 مغ/يوم) فعَّالةٌ بنفسِ القدرِ، مع تأثيراتٍ جانبيَّةٍ سلبيَّةٍ أقلَّ.

ثانياً: المشكلةُ البحثيَّةُ

عندَ علاجِ ورديَّةِ، يترافقُ استخدامُ الإيزوترتينوئين بالجرعاتِ المُخصَّصةِ لعلاجِ العدِّ الشَّائعِ (0.5–1 مغ/كغ/يوم) مع تأثيراتٍ جانبيَّةٍ عديدةٍ قد لا يتحمَّلها المرضى وتقودُ إلى إيقافِ العلاجِ.

ثالثاً: التساؤلات

هل تملكُ الجرعاتُ المنخفضةُ جدَّاً من الإيزوترتينوئين فعَّاليةً وأماناً كافيين لعلاجِ الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ؟

رابعاً: هدفُ البحث

تحديدُ فعاليَّةِ الجرعاتِ المُنخفضةِ جدَّاً من الإيزوترتينوئين الفموي في علاجِ الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ.

خامساً: أهميَّةُ البحث

على الرُّغم من استخدام الإيزوترتينوئين للورديَّةِ منذ عام 1981، إلا أنه لا يزال مقصوراً على المرضِ الشَّديدِ وغالباً ما يكونُ بدونِ تصريحٍ (off–label)، ويرجعُ ذلكَ إلى حدٍّ كبيرٍ إلى المَخاوفِ المُتعلِّقةِ باحتماليَّةِ حدوثِ تأثيراتٍ جانبيَّةٍ ضارَّةٍ. هذا ليس مفاجئاً عند استخدامِ الأنظمةِ التَّقليديَّةِ عاليةِ الجرعاتِ المُضادَّةِ للعدِّ الشَّائعِ (0.5–1 مغ/كغ/يوم) ويعاني جميعُ المرضى تقريباً من آثارٍ جانبيَّةٍ جلديَّةٍ مُخاطيَّةٍ كبيرةٍ. إذا كانت الجرعاتُ المنخفضةُ جداً من الإيزوترتينوئين فعَّالةً وآمنةً لعلاجِ الورديَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ، فإنَّ ذلكَ من شأنه أن يزيدَ من قدرة المرضى على تحمُّلِ العلاجِ فضلاً عن تخفيضِ تكاليفِ العلاجِ.

سادساً: مناهجُ البحث وأدواتهُ

تصميمُ البَحثِ: تجربةٌ سريريَّةٌ عشوائيَّةٌ مستقبليَّةٌ (prospective randomized clinical trial) في مستشفى الأمراضِ الجلديَّةِ الجامعي في دمشق، في المدة ما بين كانون الأول 2019 – كانون الثاني 2021.أجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

- المرضى من كلا الجنسين المُشخَّصينَ بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ
- العمر ما بين 18 – 65 سنة
- المرضى الذين لم يستجيبوا استجابة كافية للعلاجِ التقليدي الموضعي

معايير الاستبعاد:

- الورديَّة الحطاطيَّة البثريَّة الشديدة أو وجودُ جُلادٍ مزمنٍ التهابيٍّ آخر
- الحساسيَّةُ على الدَّواءِ المُستخدم
- علاجٌ سابقٌ (في غضونِ الأشهرِ الثلاثةِ السابقةِ للدراسةِ) بالإيزوترتينوئين الفموي، الليزر، تتراسيكلين ومشتقاته، تناول فيتامين A أو فيتامينات متعددة
- العلاج بالكاربامزبين أو الفينوتوئين
- الأمراض المناعيَّةِ الذاتيَّةِ، أمراض العظام، العضلات، الكلية، الكبد، أو اضطرابٍ في شحومِ الدَّم
- الحمل أو الإرضاع
- التدخين والاستهلاك المُتكرِّر للمشروبات الكحولية
- الأشكال الخاصَّة من الورديَّةِ مثل الورديَّةِ الخاطفةِ أو الحبيبوميَّةِ

كانت عيِّنةُ البحثِ النِّهائيَّةِ مؤلَّفةً من 42 مريضاً مشخَّصين بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسطة وذلك اعتماداً على موقعِ Open Epi.

طريقةُ العملِ:

أجريت هذهِ التَّجربةُ السريريَّةُ العشوائيَّةُ على البالغين (من 18 إلى 65 سنة) المُصابين بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المُتوسِّطةِ في مستشفى الأمراضِ الجلديَّةِ الجامعي بدمشق. ووفق على الدراسة من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي. كان جميعُ المرضى في هذه البحثِ على درايةٍ تامَّةٍ بالدِّراسةِ وطريقةِ إجرائها والهدفِ منها، وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ

تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ. لم تواجه هذهِ الدِّراسةُ تحديَّاتٍ أخلاقيَّةً خطيرةً، فإن العلاجَ بالجرعاتِ المنخفضةِ من الإيزوترتينوئين الفموي هو ممارسةٌ آمنةٌ.

شخِّصت الورديَّةُ سريريَّاً بناءً على تقييمِ المظاهرِ التَّشخيصيَّةِ، الرَّئيسيَّةِ، والثَّانويَّةِ. يتطلَّبُ التَّشخيصُ وجودَ مظهرٍ تَشخيصِي واحدٍ على الأقلِّ (حُمامى مركزيَّةٌ وجهيَّةٌ ثابتةٌ مع اشتدادٍ دوريٍّ عندَ التعرُّضِ للعواملِ المؤَهِّبةِ المُحتمَلةِ أو تغيُّراتٌ فيميَّةٌ) أو مظهرين رئيسيَّينِ (حَطاطاتٌ وبثراتٌ أو توهُّجٌ/ حُمامى مركزيَّةٌ وجهيَّةٌ عابرةٌ أو توسُّعُ شعريَّاتٍ أو مظاهرُ عينيَّةٍ). عدَّ المريضُ مُصاباً بالورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ عند حصولهِ على نقطةٍ أو نقطتين في تقييم الحطاطاتِ والبثراتِ وفقاً لتقييم شدَّةِ الورديَّةِ.

أجريت الدِّراساتِ المخبريَّةِ التاليةِ قبلَ الدُّخول في الدراسةِ لتقييمِ استيفاءِ معايير الاشتمال: تعدادُ الدَّمِ الكامل مع الصِّيغة (CBC)، اختبارُ وظائفِ الكبدِ، ملف الشُّحوم، كرياتينين فوسفوكيناز (CPK)، والجزءُ بيتَّا من الهرمون الموجِّه للغدد التناسلية المشيمية البشرية (B–HCG) في الإناث. تمَّت إحالةُ جميعِ النِّساءِ إلى طبيبِ أمراضِ النِّساءِ للشُّروعِ في طريقةِ منعِ الحملِ. تمَّ تعيينُ المشاركين الذين استوفوا معاييرَ الاشتمالِ في الدراسةِ عشوائيّاً إلى مجموعتين:

- تلقَّت المجموعةُ الأولى الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم لمدَّةِ 6 أشهرٍ
- تلقَّت المجموعةُ الثانيةُ الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم لمدَّةِ 6 أشهرٍ

خضعَ المشاركونَ للتَّقييمِ السَّريري والمخبري في بدايةِ الدِّراسةِ ثمَّ بعد شهرين ثمَّ بعد 6 أشهرٍ من العلاج مع التوثيق بالتصويرِ الفوتوغرافي لجميعِ الحالاتِ.

- **التَّقييم السَّريري:** تضمَّن متغيرات الاستجابةِ وهي: عددُ الحطاطاتِ، عددُ البثراتِ، شدَّة الحُمامى، وشدَّة توسُّعِ الشَّعريَّاتِ. كذلكَ شملَ التقييمُ السَّريري الاستجوابَ الدَّقيق والفحصِ السريري للتأثيراتِ الجانبيَّةِ الدوائيَّةِ.
- **التَّقييم المخبري:** تضمَّن التحاليل المخبريَّة التالية: ناقلةُ أمين الأسبارتات (AST)، ناقلةُ أمين الألانين (ALT)، غاما غلوتاميل ترانسفيراز (GGT)، البيليروبين الكلي، الكوليسترول الكلي، الشحوم الثلاثيَّة، البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL)، والبروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL).

بعدَ 6 أشهرٍ من علاجِ مرضى الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ بالإيزوترتينوئين الفموي، تمَّ تقييمُ الاستجابةِ كما يلي:

- استجابةٌ ممتازةٌ: زوالُ كافّةِ الآفاتِ
- استجابةٌ جيِّدةٌ: تحسُّنٌ في 3 متغيِّراتٍ على الأقل

- استجابةٌ متوسِّطةٌ: تحسُّنٌ في متغيِّرين على الأقل
- استجابةٌ سيئةٌ: غياب تحسُّنِ الآفات بعد العلاجِ
- قيِّم النكسُ بعد 9 أشهر. يُعرَّفُ النَّكسِ على أنَّهُ ازديادُ عددِ الآفاتِ الالتهابيَّةِ (الحطاطاتِ أو البثرات) مقارنةً بالشهر 6 من العلاج.

سابعاً: الدِّراساتُ المرجعيَّةُ

أُجريَت الدِّراسةُ المُحكَمةُ المُعشَّاةُ الأولى لإثباتِ فعاليَّةِ الجرعاتِ المنخفضةِ من الإيزوترتينوئين في علاجِ الورديَّةِ من قبَلِ Gollnick ورفاقهِ في ألمانيا عام 2010. شملت تلكَ الدراسةُ 573 مريضاً مصاباً بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ ممَّن عولجوا في 35 مركزاً طبيَّاً لمدَّةِ 12 أسبوعاً. تلقَّى المرضى في الذراعِ الأوَّل من الدِّراسةِ الإيزوترتينوئين الفموي بأحدِ الجرعاتِ التاليةِ (0.1 مغ/كغ/يوم، 0.3 مغ/كغ/يوم، 0.5 مغ/كغ/يوم)، تلقَّى المرضى في الذراعِ الثاني دوكسيسيكلين بجرعة 100 مغ/يوم لمدَّةِ أسبوعين ثمَّ 50 مغ/يوم، وتلقَّى المرضى في الذراعِ الثالثِ الدواء الغفل. أظهرَ الإيزوترتينوئين بجرعة 0.3 مغ/كغ من وزن الجسم أنَّهُ يتفوَّقُ على الدواء الغفل ويكافئُ دوكسيسيكلين في تحقيقِ انخفاضٍ قدرهُ 90% في الآفات الالتهابية. كما أظهرت الدراسةُ أنَّ الإيزوترتينوئين بجرعة 0.3 مغ/كغ أكثر أماناً منه بجرعة 0.5 مغ/كغ، التي تسبِّبُ المزيدَ من التهابِ الجلد كأثرٍ جانبي. خلصت الدراسةُ إلى أنَّ الإيزوترتينوئين بجرعة 0.3 مغ/كغ هو خيارٌ علاجيٌّ فعَّالٌ وجيِّدُ التَّحملُ لعلاجِ الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ، وبالتَّالي يمكنُ استخدامهُ بنجاحٍ بديلاً للعلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ.

في عام 2016 أجرى Sbidian ورفاقُه في فرنسا دراسةً مُحكَمةً مُعشَّاةً متعدِّدةَ المراكزِ أُجريَت على 156 من المرضى المُصابين بالورديَّةِ صعبةِ العلاجِ. تلقَّى المرضى في الذراعِ الأوَّلِ من الدراسةِ الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ، وتلقَّى المرضى في الذراعِ الثاني الدواء الغفل. تمَّ تقييمُ المرضى بعد 4 أشهرٍ. حقَّقَ 57.4% من المرضى المُعالجين بالإيزوترتينوئين منخفضِ الجرعةِ معدَّلَ تحسُّنٍ قدرهُ 90% في عدد الحطاطاتِ والبثراتِ مقارنةً بـ 10.4% من مجموعةِ الدواء الغفل. تحسنَّت نوعيَّةُ الحياةِ تحسناً ملحوظاً بالنِّسبةِ للمرضى المُعالجين بالإيزوترتينوئين مقارنةً بمجموعةِ الدواء الغفل. لم تختلف النسبُ المئويَّةُ للآثارِ الجانبيَّةِ السلبيَّةِ بين المجموعتين. خلصت تلكَ الدِّراسةُ إلى أنَّ الجرعاتِ المُنخفضةَ من الإيزوترتينوئين هي خيارٌ علاجيٌّ فعَّالٌ للورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ صعبةِ العلاجِ.

أجرى Rademaker في نيوزيلاندا عام 2018 دراسةً بأثرٍ راجعٍ شملت 52 مريضاً مُصاباً بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ ممَّن عولجوا بالإيزوترتينوئين. تلقَّى 29% من المرضى الدَّواءَ بجرعة ≤ 0.1 مغ/كغ/يوم، تلقَّى 46% الدَّواءَ بجرعةِ 0.11 –0.25 مغ/كغ/يوم، وتلقَّى 10% الدَّواءَ بجرعةِ > 0.5 مغ/كغ/يوم. بعدَ متابعةٍ متوسِّطها 57 أسبوعاً، زالت الورديَّةُ أو استجابت استجابة ممتازة لدى 91% من المرضى. حدثت الآثار الجانبيَّةُ لدى 44% من المرضى وكان أشيعها التهابُ الشَّفةِ. خلصت الدراسةُ إلى أنَّ الجرعةَ المُنخفضةَ جدًّا من الإيزوترتينوئين هي علاجٌ فعَّالٌ للورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ ويمكنُ تحمُّلها جيِّداً.

ثامناً: مكوِّناتُ البحث

يتكوَّنُ البحثُ من ثلاثةِ أبوابٍ:

الجزءُ الأوَّلُ: وهو القسمُ النظريُّ ويتحدَّثُ عن الإطارِ النَّظري لموضوعِ دراستنا وعن التعاريفِ الأساسيَّةِ ليكون لدى القارئ الإلمامُ الكاملُ ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من خمسةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، وردِيَّةِ الوجهِ، التَّعريفُ والوبائيَّاتُ:** يتحدَّثُ عن تعريفِ المرضِ ونسبِ انتشارهِ وحدوثهِ.
- **الفصلُ الثَّاني، الآليَّةُ الإمراضيَّةُ:** يتحدَّثُ عنِ العواملِ المُساهِمةِ المُقتَرحةِ في حدوثِ الورديَّةِ كالشُّذوذاتِ في المناعةِ البدئية، الارتكاساتِ الالتهابيَّةِ للعضويَّاتِ الدَّقيقةِ الجلديَّةِ، أذيَّةُ الأشعَّةِ فوق البنفسجيَّةِ، وسوءُ الوظيفةِ الوعائيَّةِ.
- **الفصلُ الثَّالثُ، المظاهرُ السَّريريَّةُ:** يتحدَّثُ عن أعراضِ الورديَّةِ وعلامات التصنيف.
- **الفصلُ الرَّابعُ، التَّشخيصُ والتَّشخيصُ التَّفريقي:** يتحدَّثُ عن معاييرِ تشخيصِ الورديَّةِ والأمراضِ الجلديَّةِ والجهازيَّةِ التي تُشبهُ الورديَّةَ.
- **الفصلُ الخامسُ، العلاجُ:** يتحدَّثُ عن التدابيرِ العامَّةِ لعلاجِ الورديَّةِ وعلاجِ كلِّ تظاهرٍ سريري للمرضِ على حدة، كما يشرحُ هذا الفصل بشيءٍ من التفصيلِ عن الإيزوترتينوئين وآليَّةِ تأثيرهِ.

الجزءُ الثاني: ويتضمَّنُ القسمَ العمليَّ وهو الإطارُ العمليُّ لدراستنا والخططُ التي اتَّبعناها خلال مدَّةِ الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوَّنُ هذا الجزءُ من أربعةِ فصولٍ:

- **الفصلُ الأوَّلُ، هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائِهِ:** ويحوي خلفيَّةَ البحثِ وأهميَّتهُ، هدفَ البحث، موادَّ البحث وطرائقه (تصميم الدراسة، عيِّنة البحث، معايير الاشتمال والاستبعاد، طريقة العمل وكذلك الدراسة الإحصائيَّة المتَّبعة ونموذجَ الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استُخدِمت في البحث).
- **الفصلُ الثاني، نتائجُ البحثِ:** ويحوي عرضاً للنتائجِ الإحصائيَّةِ التي وصلنا إليها في دراستنا.
- **الفصلُ الثالثُ، المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالميَّةِ:** ويحوي مراجعةً للنتائجِ التي توصَّلنا إليها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراساتِ العالميَّةِ المشابهةِ.
- **الفصلُ الرابعُ، الاستنتاجاتُ والتوصياتُ:** ويحوي خلاصةَ ما توصَّلنا إليهِ في هذا البحث والمقترحات المستقبليَّةِ للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

البابُ الثَّاني: القسمُ النظريُّ

يتألّف البابُ الثّاني من خمسةِ فصولٍ:

1- **الفصلُ الأوَّلُ:** وورديَّةُ الوجهِ، التَّعريفُ والوبائيَّات

2- **الفصلُ الثَّاني:** الآليَّةُ الإمراضيَّةُ

3- **الفصلُ الثالثُ:** المظاهرُ السَّريريَّةُ

4- **الفصلُ الرَّابعُ:** التَّشخيصُ والتَّشخيصُ التفريقيُّ

5- **الفصلُ الخامسُ:** العلاجُ

الفَصلُ الأوَّلُ، ورديَّةِ الوجهِ، التَّعريفُ والوبائيَّاتُ

1-1- مقدِّمَةٌ:

الورديَّةُ (Rosacea) هي مرضٌ مزمنٌ شائعٌ يمكنُ أن يتظاهرَ بمجموعةٍ متنوِّعةٍ من المظاهرِ الجلديَّةِ أو العينيَّةِ. تؤثِّرُ الإصابةُ الجلديَّةُ في المقامِ الأوَّلِ على الجزءِ المَركزي من الوجهِ، وتتميَّزُ بأعراضٍ وعلاماتٍ مثلَ التَّوَهُّجِ، الاحمِرارِ، الحَطاطاتِ، البَثراتِ، توسُّعِ الشَّعريَّاتِ، وتغيُّراتٍ مُميَّزةٍ في جلدِ الأنفِ مع تضخُّمٍ (الفِيمةِ). قد تحدثُ أيضاً إصابةٌ عينيَّةٌ، تتمثَّلُ بتوسُّعِ الشَّعريَّاتِ في حوافِّ الجفنِ، احتقانٍ في المُلتَحمةِ، تهيُّجٍ في العينِ، وغيرها من الأعراضِ والعلاماتِ [1]. قامَت لجنةُ خبراءٍ جمعتها الجمعيَّةُ الوطنيَّةُ للورديَّةِ (National Rosacea Society) بتعريفِ الورديَّةِ وتصنيفِها تصنيفاً صريحاً إلى أربعةِ أنواعٍ فرعيَّةٍ مُختلفةٍ (الحُمامى مع توسُّع الشَّعريَّاتِ، الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البَثريَّةِ، الفِيمةِ، والورديَّةِ العينيَّةِ) بناءً على علاماتٍ وأعراضٍ سريريَّةٍ مُحدَّدةٍ. على الرُّغمِ من نجاحِها التَّعليمي، فقد استخدمت تسميَاتِ الأنواعِ الفَرعيَّةِ هذهِ على نطاقٍ واسعٍ فَرديـاً وفسرت على أنَّها اضطِّراباتٌ مختلفةٌ، معَ تجاهُلِ الحدوثِ المُتزامنِ المُتكرِّرِ لأكثرِ من نوعٍ فَرعي واحدٍ والتَّرقي المُحتَمَلِ من نوعٍ فرعي إلى آخرٍ. في عام 2016، أوصَت لجنةُ إجماعِ الورديَّةِ العالمي بتصنيفٍ جديدٍ كما يلي: هناكَ حاجةٌ على الأقلِّ لمعيارٍ تَشخيصيٍّ واحدٍ أو نَمَطينِ ظاهريَّينِ (معيارين) رئيسيَّينِ لتشخيصِ الورديَّةِ [2]. في الوقتِ الحالي، تَستهدفُ علاجاتُ الورديَّةِ علاماتِ المرضِ وأعراضه لأنَّ تفاصيلَ الفيزيولوجيا المرضيَّةِ للمرضِ غيرُ مفهومةٍ فهماً كاملاً. تساعدُ أنظمةُ التَّصنيفِ الأطبَّاءَ في العلاجِ من خلالِ تسليطِ الضَّوءِ على سيطرةِ واحدةٍ أو أكثرَ من علاماتِ التَّظاهُرِ، وبالتَّالي تساعدُ في تحديدِ المُقاربةِ العلاجيَّةِ الذي يجبُ البدءُ بها. تشخص الورديَّةِ سريريًّاً، بناءً على توصياتِ لجنةِ إجماعِ الورديَّةِ العالمي لعام 2016 على أنَّ هناكَ حاجةً إلى معيارٍ تشخيصي واحدٍ أو نمطينِ ظاهريَّينِ رئيسيَّينِ لتشخيصِ الورديَّةِ. قد تكونُ خزعةُ الجلدِ ضروريَّةً لاستبعادِ الحالاتِ المرضيَّةِ الأخرى التي تُحاكي التَّظاهُرَ السريريَّ للورديَّةِ. على سبيلِ المثالِ، يجبُ على الطَّبيبِ استبعادُ كثرةِ الحمرِ الحقيقيَّةِ، أمراضِ النَّسيجِ الضَّامِ (مثلَ الذِّئبةِ الحماميَّةِ، التهابِ الجلدِ والعضلاتِ، ومرضِ النَّسيجِ الضَّامِّ المُختلطِ)، الحساسيَّةِ الضَّوئيَّةِ، متلازمةِ الكارسينوئيد، كثرةِ الخلايا البَدينةِ، التَّطبيقِ طويلِ الأمدِ للستيروئيداتِ المَوضعيَّةِ، والتهابِ الجلدِ التَّماسي قبلَ وضعِ تشخيصِ الورديَّةِ. تُعرَّفُ الورديَّةُ بوجودِ حُمامى مُستمرَّةٍ في الجزءِ المركزي من الوجهِ التي تستمرُّ لمدَّةٍ لا تقلُّ عن ثلاثةِ أشهرٍ. تشملُ المعاييرُ الدَّاعمةُ التوهُّجَ، الحَطاطاتِ، البثراتِ، وتوسُّعَ الشَّعريَّاتِ.

الخصائصُ الثانويَّةُ هي إحساسُ حرقٍ أو لذعٍ، وذمةٌ، لويحاتٌ، مظهرٌ جافٌّ، مظاهرٌ عينيَّةٌ، وتغيُّراتٌ فيميَّةٌ (phymatous). إنَّ انتشارَ هذهِ الموجوداتِ السَّريريَّةِ يحدُّدُ التَّصنيفَ الفرعيَّ للتَّظاهرِ، فضلا عن الخياراتِ العلاجيَّةِ [3].

2-1- الوبائيَّاتُ:

لا تتوفَّرُ بياناتٌ دقيقةٌ عن الحدوثِ، معَ ذلكَ، فإنَّ الورديَّةَ هي مرضٌ جلديٌّ شائعٌ يُلاحظُ تكراره عند الأشخاصِ ذوي البشرةِ الفاتحةِ اللَّونِ (النَّمطانِ الضَّوئيَّانِ الجلديَّانِ الأوَّلِ والثَّاني) (الجدول 1). يبدو أنَّ الأشخاصَ من أصلٍ أوروبي شمالي هم الأكثرُ عرضةً للإصابةِ بهذا الاضطرابِ [4].

الجدول (1): الأنماطُ الضَّوئيَّةُ للجلدِ Fitzpatrick

نمطُ الجلدِ	لونُ الجلدِ غيرِ المُعرَّضِ	الارتكاسُ عندَ التعرُّضِ للشمسِ
I	أبيض	دائماً يحترق، أبداً لا يَسمَرُّ
II	أبيض	غالباً يحترق، اسمرارٌ أصغريٌّ
III	أبيض إلى زيتوني	حرقٌ أصغريٌّ، اسمرارٌ تدريجيٌّ
IV	بني فاتح	نادراً يحترق، يَسمَرُّ بشكلٍ جيّدٍ
V	بني غامق	نادراً جداً يحترق، يسمر بسهولة جداً
VI	أسود	لا يحترق، يسمر بسهولة جداً

يَصعُبُ تقييمُ انتشارِ الورديَّةِ بسببِ مظاهرها السَّريريَّةِ المُتغايرةِ والتَّنوُّعِ الواسعِ لاضطراباتِ الجلدِ التي تُبدي مظاهرَ سريريَّةً مُماثلةً. تتراوحُ تقديراتُ انتشارِ الورديَّةِ في الأفرادِ ذوي البشرةِ الفاتحةِ من 1 إلى 10% [5]. في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ، يتأثَّرُ أكثرُ من 16 مليونِ شخصٍ بالورديَّةِ، وفي جميعِ أنحاءِ العالمِ، يتأثَّرُ ما يصلُ إلى 18% من السُّكان [6]. تحدثُ الورديَّةُ أيضاً عندَ الأشخاصِ ذوي البشرةِ الدَّاكنةِ ولكن تشخص تشخيصاً أقلَّ لدى هذهِ الفئةِ من الأفرادِ. من غيرِ المعروفِ ما إذا كانت عواملُ مثلَ تقنيعِ احمرارِ الوجهِ بصبغةِ الجلدِ الوفيرةِ، التَّأثيراتِ الوقائيَّةِ للميلانين ضدَّ الأشعَّةِ فوق البنفسجيَّةِ (عاملٌ مُحرِّضٌ للورديَّةِ)، والاستعدادِ الوراثي للورديَّةِ تسهمُ في انخفاضِ معدَّلِ التَّشخيصِ لدى الأشخاصِ ذوي البشرةِ الدَّاكنةِ [6]. إنَّ البالغينَ الذين تزيدُ أعمارُهم عن 30 عاماً هم الفئةُ العمريَّةُ الأساسيَّةُ المُتأثِّرةُ بالورديَّةِ، ويحدثُ الاضطرابُ لدى النِّساءِ أكثرَ من الرجالِ. يُصابُ الذكورُ بالتَّغيراتِ الجلديَّةِ الفيميَّةِ أكثرَ من النساءِ [7]. تحدثُ الورديَّةُ أحياناً عندَ المراهقين. في هذه الفئةِ من الأفرادِ، غالباً ما يخلطُ بينَ الورديَّةِ والعُدِّ الشَّائعِ. نادراً ما تحدثُ الورديَّةُ عندَ الأطفالِ. قد يَظهَرُ على الأطفالِ جميعُ الأنواعِ الفرعيَّةِ ما عدا التغيُّراتِ الفيميَّةِ، وقد تستمرُّ الأعراضُ حتَّى مرحلةِ البلوغِ [8]. تشيرُ تحليلاتُ بياناتِ الدِّراساتِ إلى أنَّ البدانةَ، قصَّةَ التَّدخينِ السَّابقِ، وزيادةَ استهلاكِ الكحولِ قد تكونُ عواملَ خطرٍ للإصابةِ بالورديَّةِ عندَ النساءِ [9] [10].

الفَصلُ الثاني، الآليَّةُ الإمراضيَّةُ

إنَّ المساراتِ التي تؤدِّي إلى تطوُّرِ الورديَّةِ ليسَت مفهومةً فهماً كاملاً [11]. تشملُ العواملُ المُساهِمةُ المُقترَحةُ ما يلي: الشُّذوذاتُ في المناعةِ البدئية، الارتكاساتُ الالتهابيَّةُ للعضويَّاتِ الدَّقيقةِ الجلديَّةِ، أذيَّةُ الأشعَّةِ فوق البنفسجيَّةِ، وسوءُ الوظيفةِ الوعائيَّةِ.

2-1- سوءُ الوظيفةِ المناعيَّةِ:

يؤثر الجهازُ المناعيُّ البدئي تأثيراً رئيسيَّاً في الاستجابةِ المناعيَّةِ الجلديَّةِ للعضويَّاتِ الدَّقيقةِ والأذيَّاتِ مثلَ الأشعَّةِ فوق البنفسجيَّةِ والرضوضِ الفيزيائيَّةِ أو الكيميائيَّةِ [12]. قد يسهمُ سوءُ وظيفةِ الجهازِ المناعي البدئي في تطوُّرِ الالتهابِ المُزمنِ والشُّذوذاتِ الوعائيَّةِ في الورديَّةِ. قد تتضمَّنُ الحدثيَّةُ التي يمكنُ أن تسهمَ من خلالها انحرافاتُ الجهازِ المناعي البدئي في حدوثِ الورديَّةِ: إنتاجَ ببتيدات cathelicidin غيرِ الطَّبيعيَّةِ التي تملكُ خصائصَ التهابيَّةً وفعّالةً وعائياً [12]. كشفُ عن زيادةِ مستوياتِ cathelicidin غيرِ الطَّبيعيَّةِ في الجلدِ لدى مرضى الورديَّةِ [13]. قدَّمُ الاكتشافُ اللَّاحقُ للمُستَقبِلِ (troll–like receptor 2)، وهو أحدُ مكوِّناتِ الجهازِ المناعي البدئي الذي يتفاعلُ مع المُنبِّهاتِ البيئيَّةِ، تفسيراً مُحتَمَلاً للعلاقةِ بين الأذيَّاتِ البيئيَّةِ والشذوذاتِ النَّاجمةِ عن cathelicidin في الورديَّةِ. علاوةً على ذلكَ، فإنَّ الدِّراسةَ التي أدَّى فيها حقنُ جلدِ الفئرانِ ببتيداتِ cathelicidin من المرضى المُصابين بالورديَّةِ إلى التهابٍ وتوسُّعٍ وعائي تقدِّمُ دليلاً إضافيَّاً على تورُّطِ cathelicidin كعاملٍ مُمرِضٍ [13].

2-2- المُسبِّباتُ الإنتانيَّةُ:

اقترح تحفيزِ ارتكاساتٍ التهابيَّةٍ بواسطةِ العضويَّاتِ الجلديَّةِ كعاملٍ مُحرِّضٍ للالتهابِ الجلدي في الورديَّةِ ومنها:

2-2-1- الدُّوديَّة (Demodex):

إنَّ الدُّوديَّةَ الجُريبيَّةَ (Demodex folliculorum) هي من مفصليَّاتِ الأرجلِ المُتعايشةِ في جلدِ الوجهِ وهي عبارةٌ عن سوسٍ رُميٍّ يوجدُ في الجُريباتِ الزَّهميَّةِ. على الرُّغمِ من أنَّ سوسَ الدُّوديَّةِ يمكنُ أن يوجَد على الجلدِ الطَّبيعي في جميعِ البالغين تقريباً، فقد أبلغُ عن زيادةِ كثافةِ سوسِ الدُّوديَّةِ

في مرضى الورديَّةِ في دراساتٍ مُتعدِّدةٍ [14]. في تَحليلِ التَّلوي لدراساتِ الحالاتِ والشَّواهدِ، كشفَ عن ارتباطٍ ذي دلالةٍ إحصائيَّةٍ بين سوسِ الدُّوديَّةِ والورديَّةِ، وكانت شدَّةُ الإصابةِ أكثرَ أهميَّةً من معدَّلِ الإصابةِ [14]. لا يزالُ أثر سوسِ الدُّوديَّةِ كعاملٍ محرِّضٍ للورديَّةِ غيرَ مؤكَّدٍ.

2-2-2- Bacillus oleronius:

قادَ تَّحسُّنُ الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ استجابةً للعلاجِ بالصَّاداتِ الحيويَّةِ إلى اكتشافِ Bacillus oleronius، وهي جراثيمٌ عزلت من سوسِ الدُّوديَّةِ واقتُرِحَت كسببٍ مُحتَمَلٍ للالتهابِ في الورديَّةِ [15]. أظهرت الدِّراساتُ أنَّ مستضداتِ جراثيمِ Bacillus oleronius تُحفِّزُ تكاثرَ وحيداتِ النَّواةِ في الدَّمِ المُحيطي لدى 73% من مرضى الورديَّةِ.

من الضروري إجراءُ دراساتٍ إضافيَّةٍ لتحديدِ ما إذا كانت Bacillus oleronius مُستَعمِراً شائعاً لسوسِ الدُّوديَّةِ وما إذا كانت هذه الجراثيمُ متورِّطةً في حدوثِ الورديَّةِ [15].

2-2-3- الملويَّةُ البوابيَّةُ (H. pylori):

إنَّ أثر الخمجِ الهضمي بالملويَّةِ البوابيَّةِ في الورديَّةِ مثيرٌ للجدلِ. تتعارضُ البياناتُ حولَ ما إذا كان انتشارُ خمجُ الملويَّةِ البوابيَّةِ يزدادُ في المرضى المُصابينَ بالورديَّةِ وقد تُعزى تقاريرُ التَّحسُّنِ في الورديَّةِ بعدَ العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ لخمجِ الملويَّةِ البوابيَّةِ إلى التَّأثيراتِ المُضادَّةِ للالتهابِ لهذهِ الصَّادَّاتِ الحَيويَّةِ المُستخدَمةِ في العلاجِ [16].

لم يجد تحليلُ التَّلوي لـ 14 دراسةً رقابيَّةً ارتباطاً كبيراً بين خمجِ الملويَّةِ البوابيَّةِ والورديَّةِ ولم يكن هناكَ ارتباطٌ بين علاجِ خمجِ الملويَّةِ البوابيَّةِ وتحسُّنِ أعراضِ الورديَّةِ [17].

2-2-4- مُسبِّباتٌ إنتانيَّةٌ أخرى:

ربطت بعضُ الدِّراساتِ بين الورديَّةِ والعنقوديَّاتِ البشرويَّةِ (Staphylococcus epidermidis)، المُتدثِّرةِ الرِّئويَّةِ (Chlamydia pneumoniae)، وجراثيمِ الأمعاءِ الدَّقيقةِ. من الضَّروري إجراءُ دراساتٍ إضافيَّةٍ لتحديدِ ما إذا كانَ أيٌّ من هذه الجراثيم يملكُ تأثيراً كبيراً على حدوثِ الورديَّةِ.

2-3-الأشعَّةُ فوق البنفسجيَّةِ:

غالباً ما يستشهد بالتعرُّضِ للشَّمسِ كعاملٍ مُفاقمٍ للورديَّةِ، بناءً على توزُّعِ الآفاتِ على الجلدِ المُعرَّضِ للشّمسِ تعرضاً مزمناً وحدوثِ الإصابةِ على فروةِ الرَّأسِ عندَ الرجال الصُّلعِ، اكتشافِ علاماتِ تنكُّسِ النَّسيجِ المرنِ الشَّمسي (solar elastosis) في عيِّناتِ خزعةِ الجلدِ، وحدوثِ الورديّةِ حدوثاً أكبرَ لدى ذوي البشرةِ البيضاءِ. اقتُرِحت عديدٌ من النَّظريَّاتِ حولَ الآليَّاتِ التي يمكنُ من خلالها أن يتسبَّبَ التعرُّضُ لأشعَّةِ الشَّمسِ في حدوثِ الورديَّةِ. لقد ثَبُتَ أنَّ الأشعَّةَ فوقَ البنفسجيَّةِ B (UVB) تُحفِّزُ تكوُّنَ أوعيةٍ دمويَّةٍ جديدةٍ في الجلدِ ويمكنُ أن تُحفِّزَ إفرازَ عاملَ النُّمو البطاني الوعائي-2 (VEGF-2) وعاملَ نمو أرومَات اللِّيفِ -2 (FGF-2) من الخلايا الكيراتينيَّةِ [18]. قد تُحفِّزُ الأشعَّةُ فوقُ البنفسجيَّةِ أيضاً إنتاجَ أنواعِ الأكسجينِ التفاعليَّةِ الضَّارَّةِ وقد تُحرِّضُ على تنشيطِ جهازِ المناعةِ البدئية [12].

مع ذلكَ، لا تتوافرُ بياناتٌ من الدِّراساتِ تؤكِّدُ وجودَ ارتباطٍ بين جميعِ الأنماطِ الظَّاهريَّةِ للورديَّةِ والأشعَّةِ فوق البنفسجيَّةِ [19]. أبلغَ أقلُّ من ثلثِ مرضى الورديَّةِ عن تفاقمِ الأعراضِ عندَ التعرُّضِ لضوءِ الشَّمسِ [19]، ووجدت دراسةٌ بأثرٍ رجعي في كوريا على 168 مريضاً مُصاباً بالورديَّةِ أنَّهُ على الرُّغمِ من ارتباطِ التَّعرُّضِ اليومي العالي لأشعَّةِ الشَّمسِ بزيادةِ شدَّةِ النَّمطِ الحمامي مع توسُّعِ الشَّعريَّاتِ، إلا أنَّه لم يَحمِل تأثيراً كبيراً على الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ، الورديَّةِ الفيميَّةِ، أو الورديَّةِ العينيَّةِ [20]. فضلاً عن ذلكَ، وَجدت دراسةٌ أُجريَت على 1000 بالغٍ في أيرلندا بأنه لا يوجد اختلافٍ في انتشارِ الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ في الأشخاص المُعرَّضين لأشعَّةِ الشَّمسِ تعرضاً كبيراً مقابلَ الأشخاص الذين تعرَّضوا لأشعَّةِ الشَّمسِ تعرضاً أقلّ [21].

4-2-فرطُ نشاطِ الأوعيَةِ الدَّمويَّةِ:

يعدُّ التوَهُّجُ المُتكرِّرُ والمُطوَّلُ سمةً شائعةً في الورديَّةِ وقد ارتبطت مُحفِّزاتُ التوَهُّجِ (مثلَ الأطعمةِ الغنيَّةِ بالتَّوابلِ، الكحول، ودرجاتُ الحرارةِ القصوى) بتفاقُمِ المرضِ. فضلاً عن ذلكَ، كشفُ عن زيادةِ تدفُّقِ الدَّمِ في جلدِ بعضِ المرضى [22]. تشيرُ هذهِ الملاحظاتُ إلى أثرِ فرطِ نشاطِ الأوعيَةِ الدَّمويَّةِ في التَّسبُّبِ في هذا الاضطرابِ [12]. كما اقترحَ اضطِّرابُ تنظيمِ الآليَّاتِ الحراريَّةِ كعاملٍ مُساهمٍ في التَّوهُّجِ في الورديَّةِ [19].

إنَّ المساراتِ التي قد تؤدِّي إلى اضطِّرابِ التَّنظيمِ الوعائي العَصَبي في الورديَّةِ ليست مفهومةً جيِّداً. تقترحُ إحدى النَّظريَّاتِ أنَّ مُحرِّضاتِ الورديَّةِ (على سبيل المثال، درجاتِ الحرارة القصوى، التَّوابلِ وما إلى ذلكَ) تُنشِّطُ مستقبلاتٍ موجودةً في نهاياتِ الخلايا العصبيَّةِ الحسيَّةِ الأوَّليَّةِ

وكذلك الخلايا الكيراتينيَّةِ (مستقبل ankyrin 1) ما قد يُحفِّزُ إطلاقَ ببتيداتٍ فعَّالةٍ وعائيَّاً تـــؤدِّي إلـــى تفاقُمِ الورديَّةِ [23]. تتعارضُ البياناتُ حولَ ما إذا كانت الورديَّةُ أكثرَ شيوعاً بين الأشخاصِ المُصابينَ بالشَّقيقةِ (اضطرابٌ آخرٌ يُقترَحُ أنَّه ينطوي على اضطرابٍ في التَّنظيمِ الوعائيِّ) [24]. وجدَت دراســـةُ حالةٍ–شاهدٍ كبيرةٌ مستندةٌ إلى السكَّانِ زيادةً طفيفةً في الخطرِ بينَ النساءِ، لكنَّها لم تُحـــدِّد ارتباطـــاً ذا دلالةٍ إحصائيَّةٍ بين الشَّقيقةِ والورديَّةِ عندَ الرِّجالِ [24].

5-2-الوراثَةُ:

قد يكونُ الأفرادُ الذين لديهم قصَّةٌ عائليَّةٌ للإصابةِ بالورديَّةِ أكثرَ عرضةً للإصابةِ بهـــذا الاضـــطرابِ [25]. ومعَ ذلكَ، لم تُحدَّد العواملُ الجينيَّةُ النَّوعيَّةُ المرتبطةُ بزيادةِ خطرِ الإصابةِ بالورديَّةِ. هناكَ حاجةٌ لمزيدٍ من الدراساتِ لاستكشافِ تأثيرِ القصَّةِ العائليَّةِ والخلفيَّةِ الجينيَّةِ على خطرِ الإصابةِ بالورديَّةِ.

الفَصلُ الثَّالثُ، المظاهرُ السَّريريَّةُ

يُظهِرُ المرضى المصابونَ بالورديَّةِ صورةً سريريَّةً مُميَّزةً: تؤثِّرُ الحالةُ أساساً على منتصفِ الوجهِ مع الجبهةِ، الأنفِ، الذَّقنِ، والخدَّين. في حالاتٍ نادرةٍ، قد يتأثَّرُ العنقُ وفروةُ الرَّأسِ (الورديَّةُ خارجَ الوجهِ). يمكن تحديدُ التوهُّجِ، الحُمامى المستمرَّةِ، توسُّعِ الشعريَّاتِ، الحَطاطاتِ مع البثراتِ أو دونها، التغيُّراتِ الفيميَّةِ، والإصابةِ العينيَّةِ كأعراضٍ رئيسيَّةٍ للورديَّةِ. بصرفِ النَّظرِ عن الأعراضِ الأخرى، تعدُّ الحُمامى التي تتفاقمُ عندَ التَّعرُّضِ لمحرِّضاتٍ مُحتمَلةٍ والتَّغيُّراتُ الفيميَّةُ كافيةً لتشخيصِ الورديَّةِ تشخيصاً مؤكَّداً. لا تعدُّ بقيَّةُ الأعراضِ الرَّئيسيَّةِ واسمةً للمرضِ عند حدوثها معزولةً عن بعضها البعض، ولكنَّها تكونُ مُشخِّصةً عندَ ظهورها معاً. يمكنُ أن يحدثَ التوهُّجُ حدوثاً حادّاً مع حُمامى مستمرَّةٍ أو دونها. غالباً ما تدومُ الحُمامى المُستمرَّةُ لمدَّةِ ثلاثةِ أشهرٍ على الأقل، دواماً مُميَّزاً، لا تتأثَّرُ منطقةُ ما حولِ الحجاجِ [26].

الإحساسُ بالحرقِ أو اللَّذعِ في المناطقِ المُصابَةِ أمرٌ شائعٌ لدى مرضى الورديَّةِ. قد تؤدِّي مُنتجاتُ العنايَةِ بالبشرةِ إلى تهيُّجِ الجلدِ وتفاقُمِ الأعراضِ. في أثناءَ تفاقُمِ احمرارِ الوجهِ أو بعدَه، يمكنُ أن تحدثَ وذمةُ الوجهِ وقد تستمرُّ لأيَّامٍ. غالباً ما يكونُ الجلدُ جافّاً ويتظاهرُ بخشونةٍ وتقشُّرٍ. يتمُّ تعريفُ كلٍّ من الإحساسِ بالحرقِ أو اللَّذعِ، الوذمةِ، وجفافِ الجلدِ على أنها معاييرٌ ثانويَّةٌ [26].

1-3- التَّصنيفُ:

في عام 2002، جمَعت الجمعيَّةُ الوطنيَّةُ للورديَّةِ (National Rosacea Society) لجنةَ خبراءٍ لتطويرِ نظامِ تصنيفٍ معياريٍّ للورديَّةِ. أنشأت اللَّجنةُ أربعةَ أنواعٍ فرعيَّةٍ متميِّزةٍ من الورديَّة (الشكل 1) [27]:

- نمطُ الحُمامى مع توسُّع الشَّعريَّاتِ (Erythematotelangiectatic type)
- الورديَّةُ الحطاطيَّةُ البثريَّةُ (Papulopustular rosacea)
- الفِيمةُ (Phymatous)
- الورديَّةُ العينيَّةُ (Ocular rosacea)

منذُ ذلكَ الحينِ، أدَّت زيادةُ المعرفةِ بالفيزيولوجيا المَرضيَّةِ للورديَّةِ إلى تفضيلِ عدِّ الورديَّةِ حدثيَّةً مَرضيَّةً مُتعدِّدةَ المُتغيِّراتِ مُتَّسِقةً تملكُ تظاهراتٍ سريريَّةً مُتعدِّدةً بدلاً من الأنواعِ الفرعيَّـــةِ المُتميِّـــزةِ من المرضِ [28].

الشكل (1): الأنواعُ الفرعيَّةُ للورديَّةِ (A): الحُمامى مع توسُّع الشَّعريَّاتِ (B): الورديَّةُ الحطاطيَّةُ البثريَّةُ
(C): الورديَّةُ الفيميَّةُ (D): الورديَّةُ العينيَّةُ

بعدَ التَّوصياتِ الصَّادرةِ عن اللَّجنةِ العالميَّةِ للورديَّةِ (ROSCO) التي تدعمُ استخدامَ النَّهجِ القائمِ على النَّمطِ الظَّاهري، وليسَ النَّهجَ القائمَ على النُّوعِ الفرعي لتشخيصِ وتصنيفِ الورديَّـــةِ، أصـــدرت لجنةُ خبراءِ الجمعيَّةُ الوطنيَّةُ للورديَّةِ تحديثاً يدعمُ نهجاً مُشابهاً [28] [29]. يَصفُ الـــنَّهجُ القـــائمُ علـــى النَّمطِ الظَّاهري السِّماتِ السَّريريَّةَ الفرديَّةَ للورديَّةِ ويقسِّمُها إلى:

- أنماطٍ ظاهريَّةٍ تشخيصيَّةٍ
- أنماطٍ ظاهريَّةٍ رئيسيَّةٍ
- أنماطٍ ظاهريَّةٍ ثانويَّةٍ

2-3-المظاهرُ السَّريريَّةُ:

2-3-1- الحُمامى وتوسُّعُ الشَّعريَّاتِ (Erythema and Telangiectasia):

قد يُظهِرُ المرضى المصابونَ بالورديَّةِ احمراراً مُزمناً في الأنف والخدَّين. تحدثُ أحياناً حُمامى في مواقعَ أخرى، مثلَ الأذنينِ، جانِبَي الوَجهِ، العُنق، فروةِ الرَّأسِ، والصَّدرِ. غالباً ما تدومُ الحُمامى المُستمرَّةُ لمدَّةِ ثلاثةِ أشهرٍ على الأقل، دواماً مُميَّزاً، لا تتأثَّرُ منطقةُ ما حولِ الحجاجِ [26]. إنَّ توسُّعَ الشَّعريَّاتِ (telangiectasia) هو أوعيةٌ دمويَّةٌ جلديَّةٌ مرئيَّةٌ ومتضخِّمةٌ. في الورديَّةِ، يوجدُ توسُّعُ الشَّعريَّاتِ في الغالب على الجزءِ المَركزي من الوجهِ، وخاصَّةً على الخدَّين (الشكل 2).

الشكل (2): احمرارُ الجزءِ المَركزي من الوجهِ مع توسُّعِ شعريَّاتٍ في الورديَّةِ

يتَّصفُ مرضى النَّمطِ الحُمامي مع توسُّعِ الشَّعريَّاتِ (Erythematotelangiectatic rosacea) بالميلِ لحدوثِ نوباتِ توهُّجٍ على أرضيَّةِ حُمامى وجهيَّةٍ مستمرَّةٍ، وأحياناً تترافقُ مع توسُّعِ الشَّعريَّاتِ. يُصيبُ أساساً ذوي الجلدِ الفاتحِ من النَّمط I-II (الجدول 1)، وأحياناً يصعبُ تمييزُ النَّمطِ الحُمامي مع توسُّعِ الشَّعريَّاتِ عن الأذيَّةِ السَّفعيَّةِ المُزمنةِ. ذكرت أعراضٍ أخرى مثلَ جفافِ الجلدِ، إحساسِ الحرقِ أو اللَّذعِ، وذمةِ الوجهِ المركزيَّةِ، والوسوفِ [27]. يُصنَّفُ النَّمطِ الحمامي مع توسُّعِ الشَّعريَّاتِ حسبَ الشدَّةِ إلى ثلاثِ درجاتٍ (الشكل 3) [28]:

- درجةٍ خفيفةٍ (درجة 1): توهُّجٌ خفيفٌ أحياناً، حُمامى خفيفةٍ، توسُّعُ شعريَّاتٍ قليلٍ.
- درجةٍ متوسِّطةٍ (درجة 2): توهُّجٌ متكرِّرٌ مزعجٌ، حُمامى متوسِّطةُ الشدَّةِ، توسُّعُ شعريَّاتٍ متعدِّدٍ.
- درجةٍ شديدةٍ (درجة 3): توهُّجٌ متكرِّرٌ شديدٌ، حُمامى شديدةٍ ثابتة، توسُّعُ شعريَّاتٍ شديدٍ وقد تحدثُ وذمةٌ.

الشكل (3): حُمامى مع توسُّعِ شَعريَّاتِ (A: خفيف، B: متوسِّط، C: شديد)

2-3-2- التَّغيُّراتُ الفيميَّةُ (Phymatous changes):

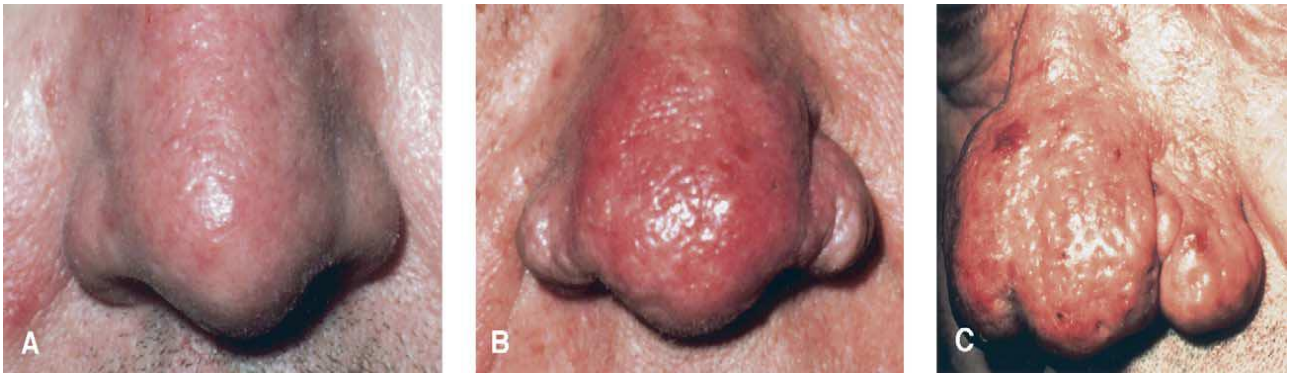
تُبدي الورديَّةُ الفيميَّةُ (phymatous rosacea) ضخامةَ أنسجةٍ تتظاهرُ تظاهرَ جلدٍ سميكٍ مع حوافٍ غيرِ مُنتظمةٍ (الشكل 4). تحدثُ الإصابةُ حدوثاً شائعاً على الأنفِ (فِيمةُ الأنفِ rhinophyma) ولكن يمكن رؤيتها نادراً في مواقعَ أخرى، مثلَ الذَّقنِ (gnathophyma)، الجبهةِ (glabellophyma)، والخدَّين. غالباً ما يملكُ المرضى الذين يُصابونَ بهذا النَّوعِ الفرعي من الورديَّةِ فرطَ تصنُّعٍ في الغددِ الزَّهميَّةِ مع جلدٍ زيتيٍّ للغايةِ. الغالبيَّةُ العُظمى من مرضى الورديَّةِ الفيميَّةِ هم من الرِّجالِ البالغين [29].

العلامةُ السَّريريَّةُ الأبكرُ لفِيمةِ الأنفِ هي اتِّساعُ فوهاتِ المسامِ على الأجزاءِ القاصيةِ من الأنف، وقد اقُتِرحَ أنَّ الشَّعريَّاتِ المُتوسِّعةَ في هذا الموقعِ نفسهِ قد تؤهِّبُ لفرطِ التصنُّع. يُعاني مرضى الفِيمةِ من سماتٍ أخرى للورديَّةِ، عادةً وردِيَّةٌ حَطاطيَّةٌ بثريَّةٌ خفيفةٌ لمتوسطةٍ، ومع ذلكَ قد تنشأ الفِيمةُ بدونِ أيِّ تَغيُّراتٍ جلديَّةٍ سابقةٍ، لذلكَ لا يجوزُ عدُّها المرحلةَ الأخيرةَ من الورديَّة.

أبلغ عن بعضِ حالاتِ سرطانِ الخلايا القاعديَّةِ (BCC) في العيِّناتِ المُستأصَلةِ من فِيمةِ الأنفِ [30].

تُصنَّفُ فيمةُ الأنفِ حسب شِدَّتها إلى ثلاثِ درجاتٍ (الشكل 4) [28]:

- درجةٍ خفيفةٍ (درجة 1): انتفاخٌ، توسُّعٌ بسيطٌ في فوهاتِ الأجربةِ، لا يكونُ فرطُ تصنُّعِ النَّسيجِ الضَّامِّ أو الغددِ الزَّهميَّةِ واضحاً، لا تغيُّرٌ في حوافِّ الأنفِ.
- درجةٍ متوسِّطةٍ (درجة 2): تورُّمٌ متوسِّطٌ، توسُّعٌ متوسِّطُ الشِّدَّةِ لفوهاتِ الأجربةِ، فرطُ تصنُّعٍ خفيفٍ في النسيجِ الضَّامِّ و/أو الغددِ الزهميَّةِ، تغيُّرٌ في انتظامِ حوافِ الأنفِ لكن دونَ تشكُّلِ عقيداتٍ.
- درجةٍ شديدةٍ (درجة 3): تورُّمٌ ملحوظٌ، توسُّعٌ شديدٌ لفوهاتِ الأجربةِ، فقد انتظامِ حواف الأنفِ بسبب فرطِ تصنُّعِ الغددِ الزهميَّةِ و/أو النَّسيجِ الضَّامِّ، مع تشكُّلِ عقيداتٍ.



الشكل (4): فِيمةُ الأنفِ (rhinophyma)، قد تتضمَّنُ تسمُّكَ الجلدِ، عقيداتٍ سطحيَّةٍ غيرِ مُنتظمةٍ، وضخامةً (A: خفيف، B: متوسِّط، C: شديد)

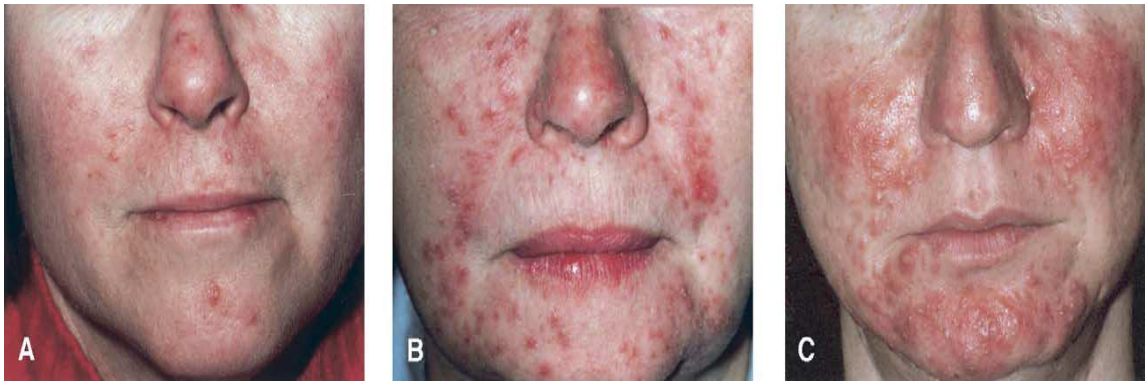
2-3-3- الحَطاطاتُ (Papules) والبثراتُ (Pustules):

يمكن أن تتظاهرَ الورديَّةُ بحطاطاتٍ وبثراتٍ مُتوضِّعةٍ أساساً في الوجهِ المَركزي (الشكل 5). قد يخلطُ بين الآفاتِ والعُدِّ الشَّائعِ الالتهابي. على عكسِ العُدِّ الشَّائعِ، لا تحدثُ الزؤانات (comedones) في الورديَّةِ، وقد يمتدُّ الالتهابُ إلى خارج الوحدةِ الجُريبيَّةِ لتشكيلِ لويحاتٍ. على سبيلِ المثالِ، في بعضِ المرضى قد يكون الأنفُ كلُّهُ مؤلِماً ومتورِّماً وأحمرَ اللَّونِ [31].

الشكل (5): الورديَّة، حطاطاتٌ حماميَّةٌ متعدِّدةٌ عل الخدِّ

تصنَّفُ الورديَّةُ الحطاطيَّةُ البثريَّةُ حسبَ الشدَّةِ إلى ثلاثِ درجاتٍ (الشكل 6) [28]:

- درجةٍ خفيفةٍ (درجة 1): عددٌ قليلٌ من الحطاطاتِ و/أو البثراتِ، حُمامى خفيفة.
- درجةٍ متوسطةٍ (درجة 2): حطاطاتٌ و/أو بثراتٌ متعدِّدةٌ، حُمامى متوسطة.
- درجةٍ شديدةٍ (درجة 3): اندفاعٌ حطاطي و/أو بثري شديد، حُمامى شديدة ثابتة، قد يوجد لويحات حمامية مع وذمةٍ أحياناً



الشكل (6): الورديَّة، حطاطاتٌ التهابيَّةٌ وبثراتٌ على الأنفِ والذقن والخدَّين

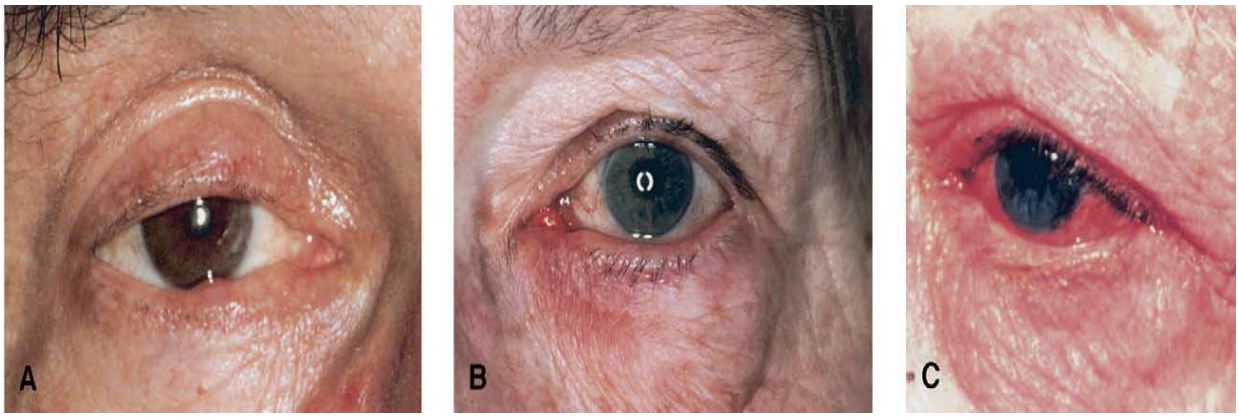
(A: خفيف، B: متوسِّط، C: شديد)

2-3-4- المظاهرُ العينيَّةُ:

تحدثُ الإصابةُ العينيَّةُ لدى أكثر من 50% من مرضى الوَرديَّةِ. قد تسبقُ الورديَّةُ العينيَّةُ ظهورَ المرضِ الجلديِّ (في 20% من الحالات)، أو تليهِ (في 50% من الحالات)، أو تحدثُ حدوثاً متزامناً معهُ. تُصيبُ الورديَّةُ العينيَّةُ الذكورَ والإناثَ إصابة متساوية، وقد يتأثَّرُ كلٌّ من الأطفالِ والبالغين [2]. تشملُ المَظاهرُ التي تقترحُ الورديَّةَ العينيَّةَ بقوَّةٍ: توسُّعَ شَعريَّاتِ حوافِّ الجفنِ، احتقانَ المُلتحَمة، ارتشاحَ القرنيَّةِ، التهابَ الصُّلبةِ، والتهابَ الصُّلبةِ والقرنيَّةِ (sclerokeratitis). قد يُعاني المرضى أيضاً من أعراضِ الحرق، اللَّسعِ، حساسيَّةِ الضَّوءِ، الإحساسِ بجسمٍ غريبٍ وقد يصابون بالبَرَدة (chalazia)، التهابِ المُلتحمةِ، الوسوفِ على الرُّموش، فقد انتظامِ حوافِّ الجفنِ، وسوءِ وظيفةِ تبخيرِ الدُّموع [2]. تصنَّفُ الورديّةُ العينيَّةُ حسبَ شدَّتها إلى ثلاثِ درجاتٍ (الشكل 7):

- خفيفةٍ (درجة 1): حكَّةٌ خفيفةٌ، جفافٌ أو حسُّ رملٍ داخلَ العين، توسُّفٌ ناعم على حافَّةِ الجفن، توسُّع شعريَّاتٍ على حافَّةِ الجفنِ، واحتقانٌ خفيفٌ بالملتحمة.
- متوسطةٍ (درجة 2): إحساسُ حرقٍ أو لذعٍ، تجلُّبٌ، حُمامى و/أو وذمةٌ في حافَّةِ الجفنِ، التهابُ ملتحمةٍ مُثبَتٍ، بَرَدة.

- شديدةٍ (درجة 3): ألمٌ، حساسيَّة ضيائيَّةٌ، تشوُّشٌ رؤيةٍ، خسارةُ الرُّمـــوش، التهـــابُ ملتحمـــةٍ شديدٍ، اضطراباتُ القرنيَّةِ مع احتمالِ فقدِ الرُّؤية، التهابُ ما فوق الصُّلبةِ، التهابُ القزحيَّةِ.



الشكل (7): الورديَّةُ العينيَّةُ (A: خفيف، B: متوسِّط، C: شديد)

الفَصلُ الرَّابعُ، التَّشخيصُ والتَّشخيصُ التَّفريقي

4-1- معاييرُ التَّشخيصُ:

عادةً ما يكونُ التَّقييمُ السَّريريُّ للمريضِ كافياً لتَشخيصِ الورديَّةِ. يمكنُ وَضعُ التَّشخيصِ بناءً على تقييمِ المظاهرِ التَّشخيصيَّةِ، الرَّئيسيَّةِ، والثَّانويَّةِ. يتطلَّبُ التَّشخيصُ وجودَ مظهرٍ (نمطٍ ظَاهِري) تَشخيصِي واحدٍ على الأقلِّ أو نمطَينِ رئيسيَّينِ (الجدول 2) [2].

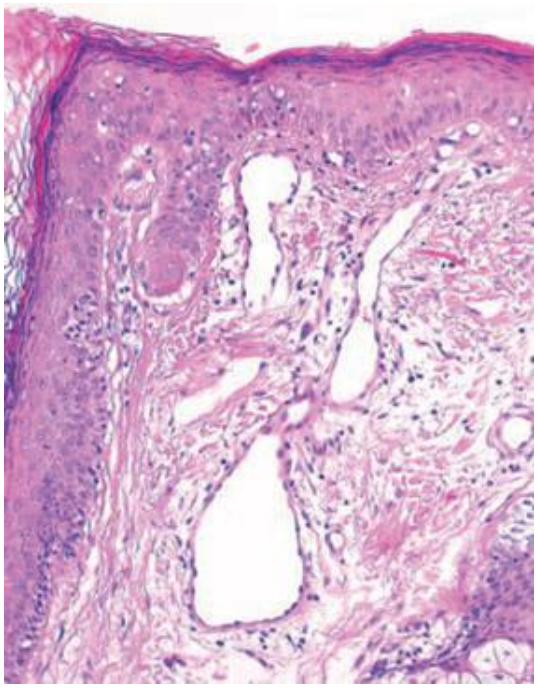
الجدول (2): المظاهرُ التَّشخيصيَّةُ، الرئيسيَّةُ، والثانويَّةُ للورديَّةِ

المظاهرُ التَّشخيصيَّةُ:
▪ حُمامى مركزيَّةٌ وجهيَّةٌ ثابتةٌ مع اشتدادٍ دوريٍّ عندَ التعرُّضِ للعواملِ المؤَهِّبةِ المُحتمَلةِ ▪ تغيُّراتٌ فيميَّةٌ
المظاهرُ الرَّئيسيَّةُ:
▪ حَطاطاتٌ وبثراتٌ ▪ توهُّجٌ/ حُمامى مركزيَّةٌ وجهيَّةٌ عابرةٌ ▪ توسُّعُ شعريَّاتٍ ▪ مظاهرُ عينيَّةٍ (على سبيلِ المثالِ، توسُّع شعريَّاتِ حوافِ الجفنِ، التهابُ أجفانٍ، التهابُ قرنيَّةٍ، التهابُ ملتحمةٍ، والتهابُ الصَّلبةِ)
المظاهرُ الثَّانويَّةُ:
▪ إحساسُ حرقٍ للجلدِ ▪ إحساسُ لذعٍ للجلدِ ▪ وذمةٌ ▪ مظهرٌ جافٌّ للجلدِ

إنّ الموجوداتِ النَّسيجيَّةَ المرضيَّةَ الجلديَّةَ في الورديَّةِ غيرُ نوعيَّةٍ، ونادراً ما تُستَطبُّ خزعاتُ الجلدِ. عندما يكونُ التَّشخيصُ غيرَ مؤكَّدٍ، يمكنُ إجراءُ الخزعاتِ لاستبعادِ الاضطِّراباتِ الأخرى أو لدعمِ تشخيصِ الورديَّةِ الحُبيبوميَّةِ (granulomatous rosacea). لا توجدُ دراساتٌ مخبريَّةٌ مصليَّةٌ مفيدةٌ للتَّشخيصِ.

2-4-التَّشريحُ المَرضي النَّسيجي:

تُبدي العيِّناتُ المأخوذةُ من جلدِ الوجهِ الحُمامي (الذي يُظهر حُمامى وجهيَّةٍ مركزيَّةٍ وتوسُّعَ شعريَّاتٍ) عادةً توسُّعاً في الأوعيَةِ الدَّمويَّةِ السَّطحيَّةِ وارتشاحاً التهابيَّاً مُنخفضَ الدَّرجةِ باللَّمفاويَّاتِ النَّاسجةِ حولَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ مع خلايا بلازما عرضية (الشكل 8). غالباً ما يكون تنكُّسِ النَّسيجِ المـــرنِ الشَّمســـي (solar elastosis) موجوداً [1].



الشكل (8): خزعةٌ نسيجيَّةٌ من وردِيَّةٍ حُماميَّةٍ مع توسُّعِ شعريَّاتٍ، تُظهر الأوعيةَ السَّطحيَّةَ المتوسِّعةَ مع خلايا بطانيَّةٍ بارزةٍ، وذمةٍ في الأدمة العلويَّةِ، وارتشاحٍ بخلايا لمفاويَّةٍ داخلَ البشرةِ

يكشفُ الفحصُ النَّسيجيُّ للآفاتِ الحَطاطيَّةِ عادةً عن ارتشاحٍ التهابيٍّ بارزٍ حـــولَ الأوعيـــةِ الدَّمويَّـــةِ وحولَ الجريباتِ في الأدمة السطحيَّةِ والمتوسِّطةِ مُكوَّنٍ من خلايا لمفاويَّةٍ، عدلاتٍ، وخلايا بلازميَّـــةٍ. توجد التَّراكماتُ السَّطحيَّةُ من العدلاتِ في البثراتِ. على عكسِ العدِّ الشَّائع، كثيراً ما يكون الالتهـــابُ حولَ الأوعيةِ الدَّمويَّةِ ويمتدُّ إلى ما بعد الجُريب. غالباً ما يكتشفُ سوسُ الدَّوِيديَّةِ (Demodex) فـــي الفُتحاتِ الجُريبيَّةِ [1].

تشملُ الموجوداتُ النَّسيجيَّةُ المرضيَّةِ في الجلدِ الذي يُبدي تغيُّراتٍ فِيميَّةٍ فَرطَ تنسُّجِ الغـــددِ الزَّهميَّـــةِ، الانسدادَ الجُريبي، توسُّعَ شعريَّاتٍ، سماكةً وتليُّفاً جلديَّاً واضحاً، وكميَّاتٍ كبيرةٍ من الميوسين الجلـــدي. قد توجدُ أعدادٌ متزايدةٌ من الخلايا الإيجابيَّةِ للعامل الثالث عشر a في الأدمةِ [1].

3-4-التَّشخيصُ التَّفريقيُّ:

قد تتظاهَرُ مجموعةٌ متنوِّعةٌ من الأمراضِ الجِلديَّةِ بمظاهرَ سريريَّةٍ تُشبِهُ الورديَّةَ.

2-4-1- التَّشخيصُ التَّفريقيُّ للحُمامى المركزيَّةِ الوجهيَّةِ:

لا يجبُ عدُّ جميعِ المرضى ذوي الوجوهِ الحمراءِ مُصابينَ بالورديَّةِ. تترافقُ الحالاتُ التاليَةُ بحمُامى مركزيَّةٍ وجهيَّةٍ:

- **البشرةُ المتورِّدةُ (ruddy complexion):** قد يملكُ بعضُ المرضى بشرةً متورِّدةً تورداً طبيعياً. على عكسِ البشرةِ المتورِّدةِ، فإنَّ الاحمرارَ في الورديَّةِ يشملُ أساساً الجزءَ المركزيَّ من الوجهِ.
- **الجلدُ المُتضرِّرُ من الشَّمس:** قد يحدثُ توسُّع الشَّعريَّات مظهراً من مظاهرِ أذيَّةِ الجلدِ الناتجِ عن الشَّمسِ. غالباً ما يحدثُ أيضاً اضطرابٌ في التَّصبُّغِ وتجاعيدٌ في الجلدِ. على عكسِ الورديَّةِ، التي تصيبُ أساساً الجزءَ المركزيَّ من الوجهِ، غالباً ما تكونُ أذيَّةُ أشعَّةِ الشَّمسِ أكثرَ وضوحاً على جانبي الوجهِ والعنق. كما أنَّ وجودَ الخصائصِ الأخرى للورديَّةِ، مثلَ الحُمامى الوجهيَّةِ المُستمرَّةِ والتوهُّجِ المتكرِّرِ، يدعمُ تشخيصَ الورديَّةِ.
- **التهابُ الجلدِ المثِّي (seborrheic dermatitis):** إنَّ الحُمامى البُقعيَّة والوسوفَ التي تشملُ منطقةَ ما حولَ الأنف هي موجوداتٌ شائعةٌ في التهابِ الجلدِ المثِّي (الشكل 9). تشيرُ طبيعةُ الوسوفِ الدهنيّة وإصابةُ مواقعٍ أخرى مثل فروةِ الرَّأسِ، الجلدِ خلفَ الأذنِ، والحاجبِ إلى هذا التَّشخيصِ.

الشكل (9): التهابُ الجلدِ المثِّي: احمرارُ وجهٍ ووسوفٍ تشملُ الطيَّةَ الأنفيَّة الشفويَّة والجزءَ المركزيَّ للوجهِ

- **الذِّئبةُ الحُماميَّةُ الجلديَّةُ الحادَّةُ:** قد يتمُّ الخلطُ بينَ الاحمرارِ المَركزي الوَجهي في الورديَّةِ وبينَ الحُمامى الوجنيَّةِ للذِّئبةِ الحُماميَّةِ الجهازيَّةِ (SLE)، خاصَّةً عندَ غيابِ الآفاتِ الحطاطيَّة البثريَّةِ (الشكل 10). في الذِّئبةِ الحُماميَّةِ الجلديَّةِ الحادَّةِ، يُشبهُ الطَّفحُ جناحَ الفراشةِ.

لا تُستطَبُّ الاختباراتُ المصليَّةُ لأضدَّادِ النوى في جميعِ المرضى الذين يعانون من حُمامى مركزيَّةٍ وجهيَّةٍ. يجب تقييم المرضى سريريَّاً بحثاً عن علاماتِ أو أعراضِ SLE، يجبُ أن تستندَ الحاجةُ إلى إجراءِ الفحوصاتِ المخبريَّةِ على الموجوداتِ الجلديَّةِ المُخاطيَّةِ أو الجهازيَّةِ التي توحي بهذا الاضطراب. عادةً ما تُظهرُ خزعاتُ الجلدِ من الذِّئبةِ الحُماميَّةِ الجلديَّةِ الحادَّةِ (ولكن ليسَ دائماً) التهابَ جلدٍ سطحي يتميَّزُ بخلايا كيراتينيَّةٍ نخريَّةٍ، خلايا لمفاويَّةٍ داخلَ البشرةِ، تنكُّساً فجويَّاً قاعديَّاً، أجساماً غروانيَّةً، وسلس الميلانين. على الرُّغمِ من أنَّ خزعاتِ الورديَّةِ قد تُظهرُ أحياناً خلايا لمفاويَّةٍ داخلَ البشرةِ وخلايا كيراتينيَّةٍ متقيِّحةٍ، إلا أنَّ التهابَ الجلدِ السَّطحي الحقيقي لا يحدثُ في الورديَّةِ [32].

الشكل (10): الحُمامى الوجنيَّةُ في الذِّئبةِ الحُماميَّةِ الجلديَّةِ الحادَّةِ

- **التهابُ الجلدِ والعضلاتِ (Dermatomyositis):** هو اضطرابٌ التهابيٌّ مجهولُ السَّببِ يمكن أن يؤثِّرَ على أنسجةِ الجلدِ والعضلات. قد تحدثُ حُمامى بنفسجيَّةُ اللونِ تشملُ الجلدَ حولَ الحجاجِ والجزءَ المركزيَّ من الوجهِ. يختلفُ اللَّونُ الدَّاكنُ والبنفسجيُّ للاندفاعِ الوجهي عن الحُمامى اللَّامعةِ التي تظهرُ عادةً في الورديَّةِ (الشكل 11). يفيدُ فحصُ الضَّعفِ العضلي والعلاماتِ الجلديَّةِ الأخرى لالتهابِ الجلدِ والعضلاتِ في التَّشخيصِ. كما هو الحالُ في الذِّئبةِ الحُماميَّةِ الجلديَّةِ الحادَّةِ، تكشفُ الخزعاتُ الجلديَّةُ عن مظاهرِ التهاب الجلد السطحي.

- **اضطِّراباتُ التوهُّجِ الأخرى:** فضلاً عن الورديَّةِ، قد يحدثُ توهُّجُ الوجهِ في مجموعةٍ متنوِّعةٍ من الاضطراباتِ. تشملُ الأمثلةُ التفاعلاتِ الدوائيَّةَ، الهبَّاتِ الساخنةَ لانقطاعِ الطَّمثِ، الاضطراباتِ العصبيَّةَ، متلازمةَ الكارسينوئيد، كثرةَ الخلايا البدينةِ، ورمَ القواتمِ، سرطانَ الدَّرق اللُّبي، ومتلازمة السيروتونين.

الشكل (11): الحُمامى البنفسجيَّة حولَ الحجاج في التهابِ الجلدِ والعضلات

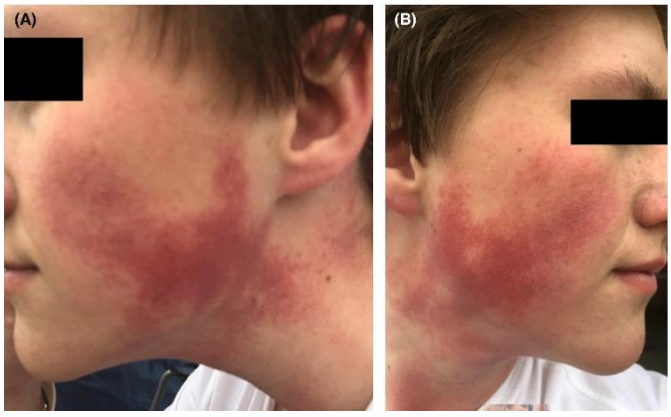
2-4-2- التَّشخيصُ التَّفريقيُّ للحَطاطاتِ والبثراتِ:

تشترك الاضطراباتُ الحطاطيَّةُ والبثريَّةُ التَّاليةُ في المظاهرِ مع الورديَّةِ:

- **العدُّ الشَّائعُ:** هو اضطرابُ الجلدِ الأكثرُ شيوعاً في التَّشخيصِ التَّفريقي للورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ. قد تبدو الآفاتُ الالتهابيَّةُ للاضطرابينِ مُتطابقةً سريريًّا. السِّمةُ المُميِّزةُ الرئيسيَّةُ بين العُدِّ الشَّائعِ والورديَّةِ هي أنه لا يوجد الزؤاناتِ (comedones) في الورديَّةِ (الشكل 12). يشيرُ التوزُّعِ البارزُ في الجزءِ المركزي من الوجهِ أيضاً إلى تشخيصِ الورديَّةِ. يمكنُ أن تترافقَ الورديَّةُ والعدُّ الشائعِ في بعض المرضى.

الشكل (12): عدّ شائعٌ في منطقةِ الوجهِ

- **الاندفاعاتُ عُديَّةُ الشَّكلِ المُحدَثةُ بالستيروئيداتِ القشريَّةِ الموضعيَّةِ:** يمكن أن يؤدِّي استخدامُ الستيروئيدات القشريَّةِ الموضعيَّةِ إلى ظهورِ حطاطاتٍ التهابيَّةٍ أحاديَّةِ الشَّكلِ على جلدِ الوجهِ. تعدُّ القصَّةُ المرضيَّةُ مهمَّةً للتَّشخيصِ. يمكنُ أن تسبِّبَ الستيروئيداتُ القشريَّةُ الموضعيَّةُ أيضاً احمراراً وإحساسَ حرقٍ في الجلدِ نتيجةَ فرطِ الاستخدامِ.
- **التهابُ الجلدِ حولَ الفمِ:** يتظاهرُ التهابُ الجلدِ حولَ الفمِ بعدد من الحَطاطاتِ الصَّغيرةِ ذاتِ وسوفٍ رقيقةٍ في منطقةِ ما حولَ الفمِ. إنَّ تجنُّبَ الجلدِ المُتاخِمِ للحدودِ القرمزيَّةِ للشَّفةِ هو سمةٌ مُميِّزةٌ. قد تحدثُ الآفاتُ أيضاً حولَ الحجاجِ وحولَ الأنف.
- التَّقرانُ الشَّعريُّ الأحمرُ الوجهي (Keratosis pilaris rubra faceii): يمكن أن تحدثَ حطاطاتٌ خشنةٌ، مستمرَّةٌ، وتقيسُ من 1 إلى 2 مم على الوجهِ كمظهرٍ من مظاهرِ التَّقرانِ الشَّعري عند الأطفالِ والمراهقين والشباب (الشكل 13). تتظاهرُ الحالةُ ببقعةٍ خشنةٍ، حمراءَ، متناظرةٍ، مثلَّثةَ الشَّكلِ على جلدِ كلَّا الخدين تفتقرُ إلى حطاطاتٍ أو بثراتٍ.



الشكل (13): التَّقرانُ الشَّعريُّ الأحمرُ الوجهي (Keratosis pilaris rubra faceii)

- **داءُ الدُّوديَّةِ (التهابُ الجريباتِ الدُّويدي) (Demodex folliculitis):** يمكنُ أن يتظاهرَ داءُ الدُّوديَّةِ بحطاطاتٍ التهابيَّةٍ عديدةٍ على الوجهِ ويصعبُ تمييزهُ عن الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ بالفحصِ السَّريري [33]. قد تُظهِرُ محضَّراتُ هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH)، أخذُ عيِّناتٍ من سطح الجلد باستخدام لاصق cyanoacrylate، أو خزعةُ الجلدِ عديدَ من سوسِ الدُّوديَّةِ. ومع ذلكَ، يكتشفُ سوسِ الدُّوديَّةِ أيضاً اكتشافاً شائعاً في الورديَّةِ وفي الجلد الطبيعي. لذلكَ، فإنَّ العثورَ على سوسِ الدُّوديَّةِ في عيِّنةِ سطح الجلد أو عينة خزعة الجلد لا يشير بالضرورة إلى داء الدويديَّةِ [15].

4-4-الورديَّةُ الحُبيبوميَّةُ (Granulomatous rosacea):

في عام 2002، اعترفت لجنةٌ من الخبراءِ بالورديَّةِ الحبيبوميَّةِ بعدها مُتغايراً مُحتمَلاً للورديَّةِ [27]. تَتَظاهرُ الورديَّةُ الحبيبوميَّةُ بحطاطاتٍ ورديَّةٍ-بنيَّةٍ مستمرَّةٍ تتوزَّعُ عادةً على الخدَّين والجلدِ حولَ الحجاجِ أو حولَ الفمِ (الشكل 14)، غالباً ما تكونُ الخلفيَّةُ الحماميَّةُ الوجهيَّةُ والتَّوهُّجُ غائبين. تتميَّزُ الخزعةُ النسيجيَّةُ بارتشاحٍ حبيبومي [32]. تتميَّزُ الورديَّةُ الحبيبوميَّةُ بوجودِ أورامٍ حبيبيَّةٍ شبيهةٍ بالظهارةِ مجاورةٍ لجريباتِ الشعر. التجبُّنُ موجودٌ في حوالي 10% من الحالات [34].

تتداخلُ سماتُ الورديَّةِ الحبيبوميَّةِ مع الاضطرابات الأخرى الموصوفةِ في الأدبيَّاتِ التي تَتظاهرُ بحطاطاتٍ وجهيَّةٍ عديدةٍ صغيرةٍ وأحاديَّةِ الشَّكلِ، وبارتشاح حبيبومي في الخزعةِ. في البالغين، أبلغ عن الذَّأبِ الدُّخني الوجهي المُنتشرِ، الذي يتظاهرُ بحطاطاتٍ متعدِّدةٍ حمراءَ بنيَّةٍ تقيسُ 2 إلى 5 مم على الوجهِ وأورامٍ حبيبيَّةٍ متجبِّنةٍ في الخزعة [35]. في حالاتٍ نادرةٍ، تتظاهرُ لمفوماتُ الخلايا البائيَّةِ والابيضاضاتُ اللمفاويَّةُ المُزمنةُ بآفاتٍ جلديَّةٍ وجهيَّةٍ تُشبهُ الورديَّةَ الحبيبوميَّةَ أو تغيُّراتٍ جلديَّةٍ فيميَّةٍ تشبهُ الورديَّةَ [36].

الشكل (14): ورديَّةٌ حبيبوميَّةٌ، حطاطاتٌ ولويحاتٌ حماميَّةٌ مع وسوفٍ على الخدِّ، الجبهةِ، والجفونِ مصحوبةٌ بالتهابِ الجفنِ

5-4-الورديَّةُ الخاطفةُ (Rosacea fulminans):

إنَّ العلاقةَ بينَ الورديَّةِ الخاطفةِ (الورديَّةِ المُكبَّبةِ) والورديَّةِ (rosacea) غيرُ مؤكَّـدةٍ [27]. يتظـاهرُ المرضى بلويحاتٍ وعقيداتٍ وجهيَّةٍ قيحيَّةٍ التهابيَّةٍ شديدةٍ على خلفيَّةٍ حماميَّةٍ (الشكل 15). يمكـنُ أن تظهرَ مباشرةً دونَ قصَّةِ ورديّةٍ أو أن تَتطوَّرَ لدى مريضٍ يعاني مُسبقاً من الورديَّةِ. النساءُ الشَّـاباتُ هنَّ الأكثرُ عرضةً للإصابةِ [37].

الشكل (15): ورديَّةٌ خاطفةٌ، لويحاتٌ التهابيَّةٌ شديدةٌ كبيرةٌ مع بثراتٍ على الخدين

الفَصلُ الخامسُ، العلاجُ

تطوَّرَ تَصنيفُ الورديَّةِ من التَّقسيمِ إلى أنواعٍ فرعيَّةٍ مُتميِّزةٍ (الورديَّةِ الحُماميَّةِ الوعائيَّةِ، الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ، الورديَّةِ الفِيميَّةِ، والورديَّةِ العينيَّةِ) إلى مقاربةٍ قائمةٍ على النَّمطِ الظَّاهري تأخذُ بالحسبان السِّماتِ المُختلفةَ للورديَّةِ مظاهرَ لحدثيَّةٍ مرضيَّةٍ مستمرَّةٍ متعدِّدةِ المُتغيِّراتِ. توجهُ المقاربةِ العلاجيَّةِ بالسِّماتِ السَّريريَّةِ المُسَيطرةِ. بالنَّظرِ إلى تشاركِ وجودِ سماتٍ مُتعدِّدةٍ، قد يكونُ العلاجُ المُركَّبُ ضروريَّاً للسَّيطرةِ على المرضِ سيطرة مُرضية.

1-5-التَّدابيرُ العامَّةُ:

قد تكونُ التَّداخُلاتُ غيرُ الدَّوائيَّةِ مفيدةً في تدبيرِ المَظاهرِ الجلديَّةِ للورديَّةِ. وتشملُ تجنُّبَ مُثيراتِ التوهُّجِ، العنايةَ اللطيفةَ بالبشرةِ، الحمايةَ من أشعَّةِ الشَّمسِ، واستخدامَ مُستحضراتِ التَّجميلِ.

1-5-1- تجنُّبُ التوهُّجِ:

يعدُّ التوهُّجُ من الأعراضِ البارزةِ والمُقلقَةِ لبعضِ المرضى، وقد اقترحَ بعضُ المؤلِّفين أنَّ التوهُّجَ قد يُسهِمُ في تَفاقمِ المَظاهرِ الأخرى للورديَّةِ كالحَطاطاتِ الالتهابيَّةِ، الحُمامى، وحساسيَّةِ الجلدِ [38].

تتضمَّنُ المُثيراتُ المُحتمَلةُ للتَّوهُّجِ [39]: درجاتِ الحرارةِ القصوى، ضوءَ الشَّمسِ، الأطعمةَ الغنيَّةَ بالتَّوابلِ الحارَّةِ، الكُحولَ، التَّمرينَ، الضُّغوطاتِ النفسيَّةَ الحادَّةَ، الأدويةَ، والهبَّاتِ السَّاخنةَ لانقطاعِ الطَّمثِ.

قد يكونُ لدى بعضِ المرضى مُثيراتٌ خاصَّةٌ للتوهُّجِ، وتكون درجةُ التوهُّجِ متغايرةً بينَ المرضى استجابةً للمُثيراتِ المذكورةِ. تُفيدُ التَّدابيرُ العمليَّةُ لتقليلِ التوهُّجِ بعدَ التعرُّضِ للمُثيراتِ، مثلَ وضعِ الكمَّادَاتِ الباردةِ والانتقالِ إلى بيئاتٍ باردةٍ. استُخدمَت مجموعةٌ متنوِّعةٌ من الأدويةِ، بما في ذلكَ كلونيدين (clonidine)، حاصراتُ بيتَّا، مضادَّاتُ الاكتئابِ، غابابنتين، وأوكسيميتازولين (oxymetazoline) الموضعي في محاولاتٍ لتقليلِ التوهُّجِ. معَ ذلكَ، فإنَّ البياناتِ محدودةٌ حولَ فعاليَّتها في الورديَّةِ ولا يبدو أنَّ هناكَ علاجاً واحداً فعَّالاً فعالية ثابتة. علاوةً على ذلك، يجبُ التفكيرُ في احتماليَّةِ حدوثِ آثارٍ سلبيَّةٍ مُرتبطةٍ بالأدويةِ. استخدم أيضاً اللَّيزرِ، الضَّوءِ النَّبضي المُكثَّف، والعلاجِ الضَّوئي الحَركي للمرضى الذين يعانون من التوهُّجِ المُرتَبطِ بالورديَّةِ، لكنَّ البياناتِ حولَ تأثيراتِ العلاجِ محدودةٌ [40].

1-5-2- العنايةُ بالبشرةِ:

يمكنُ أن يَختبرَ مرضى الورديَّةِ، وخاصَّةً أولئكَ الذين يعانونَ من الحُمامى المركزيَّةِ وتوسُّعِ الشَّعريَّاتِ، وحساسيَّةً متزايدةً في جلدِ الوجهِ التي تتميَّزُ بصعوبةِ تحمُّلِ مُستحضراتِ التَّجميلِ الموضعيَّةِ ومُنتجاتِ العنايةِ بالبشرةِ والأدوية الموضعيَّةِ. فضلاً عن ذلكَ، فإنَّ جلدَ الوجهِ الخشنِ، الجافِّ، والمُتقَشِّرِ هو سمةٌ شائعةٌ. من غيرِ الواضحِ ما إذا كانت حساسيَّةُ الجلدِ وجفافهُ ناتجينَ عن خللٍ في وظيفةِ الحاجزِ الجلدي التي تَسبُقُ تطوُّرَ الورديَّةِ، أو أنَّهما يحدثان نتيجةً للحدثيَّةِ الالتهابيَّةِ [41]. قد تساعدُ ممارساتُ العنايَةِ اللَّطيفةِ بالبشرةِ في تقليلِ الأعراضِ. تشملُ التَّدابيرُ المُناسبةُ ما يلي:

- **ترطيبَ الجلدِ المُتكرِّرِ:** تساعدُ المُرطِّباتُ على إصلاحِ وظيفةِ الحاجزِ الجلدي والحفاظِ عليها وقد تكون مفيدةً في الورديَّةِ.
- **التَّنظيفَ اللَّطيفَ للبشرةِ:** على الرُّغمِ من حساسيَّةِ بشرتهم، يجب على المرضى تنظيفُ وجوههم مرَّةً واحدةً على الأقلِّ يوميًّا. يجبُ توجيهُ المرضى لتنظيفِ بشرَتهم بلطفٍ بالماءِ الفاترِ، الغسلِ برؤوس أصابعهم، وتجنُّبِ الفركِ الميكانيكي القاسي.
- **تجنُّبَ المُنتجاتِ الموضعيَّةِ المُهيِّجةِ:** يجبُ على المرضى تجنُّبُ المُنتجاتِ المُوضعيَّةِ التي قد تُهيِّجُ الجلدَ، مثلَ التونرِ، الأدويَةِ القابضةِ، والمُقشِّراتِ الكيميائيَّةِ (مثل أحماض ألفا هيدروكسي) [42]. يجبُ أيضاً تجنُّبُ التَّقشيرِ اليدوي باستخدامِ الإسفنجِ أو الأقمشةِ الخَشنةِ. يمكنُ تحمُّلُ مُنتجاتِ العنايةِ بالبشرةِ على شكل رغوَةٍ أو مساحيقِ أو كريماتٍ تحملاً أفضلَ من الموادِ الهلاميَّةِ التي تحتوي على الكحول.

1-5-3- الحمايةُ من أشعَّةِ الشَّمسِ:

إنَّ أثر التعرُّضِ لأشعَّةِ الشَّمسِ في التَّسبُّبِ بالورديَّةِ غيرُ مؤكَّدٍ. قد تتحرَّضُ نوباتٌ من احمرارِ الوجهِ والتوهُّجِ عندَ التعرُّضِ للحرارةِ المُشعَّةِ من الشَّمسِ، وقد تُحدِثُ الأشعَّةُ فوقُ البنفسجيَّةِ تغيُّراتٍ جلديَّةً تُعزِّزُ الورديَّةَ.

يُوصى روتينيّاً بالتَّطبيقِ اليَوميِّ لواقٍ شمسي واسعِ الطَّيفِ لا يقلُّ عاملُ حمايتِه من الشَّمسِ عن 30، وتثقيفِ المرضى حولَ تجنُّبِ أشعَّةِ الشَّمسِ في مُنتصَفِ النَّهارِ واستخدامِ الملابسِ الواقيَةِ من الشَّمسِ. تُفضَّلُ الواقياتُ الشمسيَّةُ على شكلِ كريماتٍ أو غسولٍ أو مستحضراتٍ تحتوي على السيليكون الواقي على تلك الموجودةِ في المركَّبات التي تحتوي على الكحولِ، والتي من المُحتمَل أن تُسبِّبَ تهيُّجاً [43].

1-5-4- التَّمويهُ التَّجميلي:

بالنسبةِ للمريضاتِ اللواتي ينزعجنَ من الحُمامى الوجهيَّةِ أو توسُّعِ الشَّعريَّاتِ، يمكنُ أن يساعدَ كريمُ الأساسِ ذو اللَّونِ الأخضرِ في إخفاءِ هذهِ المظاهر. يجبُ وضعُ كريم أساس للوجه بلونِ اللَّحمِ فوقَ كريم الأساس ذي اللون الأخضر للحصول على لونٍ يتناسبُ مع بشرةِ المريضةِ [44]. بالنِّسبةِ للرجالِ، يمكن أن يكونَ التَّطبيقُ الخفيفُ لبودرةِ الوجهِ التَّجميليَّةِ ذاتِ اللَّونِ الأخضرِ مفيداً في تمويهِ احمرارِ الوجهِ.

2-5-علاجُ احمرارِ الوجهِ، التوهُّجِ، حساسيَّةِ الجلدِ، وجفافِ الجلدِ:

قد تساعدُ التَّدابيرُ غيرُ الدَّوائيَّةِ في تقليلِ احمرارِ الوجهِ، التَّوهُّجِ، حساسيَّةِ الجلدِ، وجفافِ الجلدِ، وهي كافيةٌ لتدبيرِ بعضِ المرضى الذين يعانون من أعراضٍ خفيفةٍ. عندما لا يُمكنُ تحقيقُ تحسُّنٍ مُرضٍ من خلالِ هذه التَّداخلاتِ، فإنَّ العلاجَ باستخدامِ اللَّيزرِ، الضَّوءِ النَّبضي المُكثَّف، أو الأدويةِ يُعدُّ خياراً.

2-5-1- تداخلاتُ الخطِّ الأوَّلِ:

يمكنُ أن تكونَ التغيُّراتُ السُّلوكيَّةُ مفيدةً. يجبُ تثقيفُ جميعِ المرضى حول تجنُّبِ مثيراتِ التوهُّجِ، الاستخدامِ السَّليمِ للوقايةِ من أشعَّةِ الشَّمسِ، والعنايةِ اللطيفةِ بالبشرةِ [38].

2-5-2- تداخلاتُ الخطِّ الثَّاني:

بالنسبةِ للمرضى الذين يفشلونَ في التَّحسُّنِ مع التَّداخُلاتِ السُّلوكيَّةِ والذين يرغبونَ في علاجٍ إضافي، فإنَّهم قد يستفيدُونَ من التَّداخُلِ الطِّبي. تشملُ الخياراتُ الطرائقَ القائمةَ على الضَّوءِ والأدويَّةَ.

❖ **اللَّيزرُ والضَّوءُ النَّبضي المُكثَّف:**

يُستخدَمُ اللَّيزرُ والعلاجاتُ القائمةُ على الضَّوءِ (التي استُخدِمَت على نطاقٍ واسعٍ لعلاجِ مَجموعةٍ مُتنوِّعةٍ من الآفاتِ الوعائيَّةِ) في السِّماتِ الوعائيَّةِ للورديَّةِ، وخاصَّةً تَوسُّعُ الشَّعريَّاتِ. في أثناءَ العلاجِ، يَمتَصُّ الخضابُ الطَّاقةَ الضَّوئيَّةَ في الأوعيَةِ الجلديَّةِ، ممَّا يؤدِّي إلى تسخينِ وتخثُّرِ الأوعيَةِ.

يمكنُ أن يحدثَ التَّحسُّنُ في كلٍّ من الحُمامى الوجهيَّةِ وتوسُّعِ الشَّعريَّاتِ بعد العلاجِ باستخدامِ الليزر النَّبضي أو ليزر KTP أو الضَّوءِ النَّبضي المُكثَّف [45]. تستمدُّ معظمُ البياناتِ حولَ فعاليَّةِ هذهِ الطَّرائق من دراساتٍ غيرِ خاضعةٍ للرَّقابةِ. تشملُ التأثيراتُ الجانبيَّةُ السلبيَّةُ المُحتمَلةُ للعلاجِ بالليزرِ والضَّوءِ النَّبضي المُكثَّفِ خلالَ تصبُّغِ الجلدِ، التَبثُّر (blistering)، التقرُّح، والتندُّب.

❖ **العلاجُ الدَّوائيُّ:**

إنَّ الدَّواءَ الذي يملكُ أقوى دليلٍ على الفعاليَّةِ في الحُمامى الوجهيَّةِ المستمرَّةِ في الورديَّةِ هو بريمونيدين (brimonidine) الموضعي. تشيرُ البياناتُ المستمدَّةُ من الدِّراسات التي أُجريَت على مرضى الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ إلى أنَّ الأدويَةَ المُستخدَمةَ أساساً للمرضِ الحَطاطي البَثري (مثل الصَّادَّاتِ الموضعيَّةِ، حمض الأزيليك، والصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ) قد يكونُ لها أيضاً فائدةٌ في تقليلِ الحُمامى الوجهيَّةِ المرافقةِ للورديَّةِ [46]. ومعَ ذلكَ، لم تُجر أيُّ تجاربٍ عشوائيَّةٍ عاليَةِ الجودةِ لتقييمِ فعاليَّةِ هذهِ العلاجاتِ في المرضى الذين لا يعانونَ من حطاطاتٍ وبثراتٍ. من غيرِ المُحتمَلِ أن يتحسَّنَ توسُّعُ الشَّعريَّاتِ بالأدويةِ، ويُفضَّلُ تدبيرهُ بالعلاجاتِ التي تعتمدُ على الضَّوء.

- **بريمونيدين الموضعي:** هوَ مقلِّدُ مستقبلاتِ ألفا –2 الأدرينياليَّةِ مُضيِّقٌ للأوعيةِ يُستخدَمُ في علاجِ الزَّرَق مفتوحِ الزَّاويةِ، ظهرَ كعلاجٍ للحُمامى الوجهيَّةِ المرافقةِ للورديَّةِ. في عام 2013، وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكية (FDA) على جل بريمونيدين 0.33% لعلاج الحُمامى الوجهيَّةِ المُستمرَّةِ (غيرِ العابرةِ) للورديَّةِ، ويبدو أنَّهُ جيِّدُ التحمُّلِ [47]. الآثارُ الجانبيَّةُ الأكثرُ شيوعاً هي الحُمامى، التوهُّج، الإحساسُ بحرق الجلدِ، والتهابُ الجلدِ التَّماسي. أبلغ عن حدوثِ حُمامى ارتداديَّةٍ شديدةٍ وعابرةٍ بعد عدَّةِ ساعاتٍ من تَّطبيقِ بريمونيدين، وأُبلغَ أيضاً عن حدوثِ حُمامي مستمرَّةٍ في الجلدِ المجاورِ لموقعِ تطبيقِ بريمونيدين طويلِ الأمدِ [48]. لا يُعرَفُ الحدوثُ الحقيقيُّ لتفاقُم الحُمامى، لكن قُدِّرَ أنَّهُ يصلُ إلى 20% [49].

بسببِ القلقِ من مخاطرِ حدوثِ قصورٍ وعائي وانخفاضِ ضغطِ الدَّمِ في أثناءَ العلاجِ بمقلِّداتِ مستقبلاتِ ألفا –2 الأدرينياليَّةِ، يُوصَى بالاستخدامِ الحذرِ في المرضى الذين يعانون من الاكتئاب، سوءِ الوظيفةِ الإكليليَّةِ أو الدِّماغيَّةِ، ظاهرةِ رينو، هبوطِ ضغطِ الدَّمِ الانتصابي، التهابُ الأوعيَةِ الخثاري السادِّ، تصلُّبِ الجلدِ، متلازمةِ جوغرن، والمرضِ القَلبي الوعائي الشَّديد. يُنصَحُ بالحذرِ أيضاً للمرضى الذين يتلقُّون خافضاتِ ضغطِ الدَّمِ ومثبِّطاتِ الجهاز العصبي المركزي.

لم يُدرَس تأثيرُ بريمونيدين على الآفاتِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ للورديَّةِ خاصّة. لا يبدو أنَّ بريمونيدين الموضعي يؤدّي إلى تفاقمِ الآفاتِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ للورديَّةِ في التَّجاربِ المُعشَّاةِ التي قَيَّمت فعاليتهُ في علاجِ الحمامى الوجهيَّةِ [50].

- **أوكسي ميتازولين (oxymetazoline) الموضعي:** هو مقلِّدُ مستقبلات ألفا الأدرينالِيَّةِ يُستخدَمُ لعلاجِ احتقانِ الأنفِ، قد يكونُ له فعاليَّةٌ متواضعةٌ في الحُمامى الوجهيَّةِ في الورديَّةِ. وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةِ (FDA) عام 2017 على كريم أوكسي ميتازولين 1% لتقليل الحُمامى الوجهيَّةِ المستمرَّةِ المرافقةِ للورديَّةِ عندَ البالغين.
تشملُ الآثارُ الجانبيَّةُ المُحتمَلةُ لأوكسي ميتازولين التهابَ الجلدِ في موقعِ التَّطبيق، تفاقمَ الآفاتِ الورديَّةِ الالتهابيَّةِ، الألَم، الحكَّة، والحُمامى [51].

- **أدويةٌ أخرى:** يلزمُ إجراءُ دراساتٍ إضافيَّةٍ لتحديدِ قيمةِ الرتينوئيدات الموضعية، Licochalcone A (مكوَّنٌ مُشتقٌّ من نبات عرق السوس)، والإيزوترتينوئين (isotretinoin) الفموي، وapremilast الفموي في علاجِ احمرارِ الوجهِ وحساسيَّةِ الجلدِ في الورديَّةِ.
إنَّ أثر مثبطات الكالسينيورين الموضعيَّةِ (تاكروليموس، بيميكروليموس) في هذا التَّظاهُرِ للورديَّةِ غيرُ مؤكَّدٍ. أبلغ عن تحسُّنٍ مع تاكروليموس الموضعي في أعدادٍ صغيرةٍ من المرضى [52].

3-5-علاجُ الحطاطاتِ والبثراتِ:

يمكنُ أن تتظاهرَ الورديَّةُ بحطاطاتٍ و/أو بثراتٍ التهابيَّةٍ مُنتشرةٍ أساساً على الجزءِ المَركزي من الوجهِ. غالباً ما يُظهِرُ المرضى أيضاً حُمامى وجهيَّةً مستمرَّةً، توهُّجاً متكرِّراً، وتوسُّعَ شعريَّاتٍ. يمكنُ تدبيرُ مُعظمِ المرضى الذين يعانونَ من مرضٍ خفيفٍ إلى متوسِّطٍ بالعلاجاتِ المَوضعيَّةِ مثل ميترونيدازول، حمض الأزيليك، إيفرمكتين الموضعي، أو سلفاسيتاميد-الكبريت.
تُستَخدَمُ الأدويَةُ الجهازيَّةُ عادةً في المرضى الذين لا يستجيبونَ استجابة مُرضية للعلاجاتِ المَوضعيَّةِ أو الذينَ يعانونَ من عديدٍ من الآفاتِ الالتهابيَّةِ. إنَّ الصادَّاتِ الحيويَّةَ من فئةِ التتراسيكلين هي الأدويَةُ الجهازيَّةُ من الخطِّ الأوَّلِ لعلاجِ الحَطاطاتِ والبَثراتِ الورديَّةِ. بالنِّسبةِ للمرضى الذين لا يستجيبونَ

على تتراسيكلين أو الذين لا يستطيعون تحمُّلَهُ، يعدُّ العلاجُ بصادَّات حيويَّةٍ فمويَّةٍ أخرى خياراً. استخدم أيضاً العلاجُ بالليزرِ، الضَّوءِ النَّبضي المُكثَّفِ، والعلاجِ الضَّوئي الحركي، لكن فعاليَّةَ هذهِ العلاجاتِ لا تزالُ غيرَ مؤكَّدةٍ.

3-5-1- المرضُ الحَطاطيُّ البثريُّ الخفيفُ إلى المتوسِّطِ:

تعدُّ الأدويةُ الموضعيَّةُ مثل الميترونيدازول، حمض الأزيليك، والإيفرمكتين علاجاتٍ من الخطِّ الأوَّلِ في المرضِ الخفيفِ إلى المتوسِّطِ نظراً للأدلَّةِ المُستمدَّةِ من التجاربِ العشوائيَّةِ التي تدعمُ فعاليَّتَها وسلامتَها النِّسبيَّةَ. وجدت مراجعةٌ منهجيَّةٌ أدلَّةً عاليَةَ الجودةِ لدعمِ فعاليَّةِ هذهِ الأدويَةِ [53]. قد تكونُ الأدويةُ الأخرى، مثل سلفاسيتاميد–الكبريت، مفيدةً أيضاً.

- **ميترونيدازول الموضعي:** إنَّ الآليَّةَ التي يحسُّنُ من خلالها ميترونيدازول الورديَّةَ غيرُ معروفةٍ، ولكنَّها قد تنطوي على خصائصَ مضادَّةٍ للميكروباتِ، مضادَّةٍ للالتهاب، أو مضادَّةٍ للأكسدةِ. يعدُّ ميترونيدازول الموضعي أكثرَ فاعليَّةً في علاجِ الحطاطاتِ والبثراتِ الالتهابيَّةِ، ولكنَّهُ قد يسهمُ أيضاً في تحسينِ الحُمامى الوجهيَّةِ. يتوفَّرُ ميترونيدازول الموضعي على هيئةِ كريم أو جل بنسبة 0.75%، كريم أو جل بنسبة 1%، وغسولٍ بنسبةِ 0.75%. على عكسِ التَّركيباتِ التي تبلغ 1% والتي تستخدمُ مرَّةً واحدةً يوميًّا، فإنَّهُ يوصى باستخدام التَّركيباتِ التي تبلغُ 0.75% مرتين يوميًّا. قد يحدثُ التَّحسُّنُ في الآفاتِ الالتهابيَّةِ بعدَ أسبوعين إلى أربعة أسابيع من العلاجِ، ولكن عادةً ما تلاحظُ النَّتائجِ الكاملةِ بعد ثمانية إلى تسعة أسابيع من العلاج [54]. يحدثُ النكسُ غالباً عندَ إيقافِ ميترونيدازول، وبالتَّالي، عادةً ما يكونُ هناكَ حاجةٌ إلى علاجٍ طويلِ الأمدِ. عموماً، ميترونيدازول الموضعي جيِّدُ التَّحملُ. الآثارُ الجانبيَّةُ الأكثرُ شيوعاً هي التهيُّجُ المَوضعيُّ، الجفافُ، والإحساسُ بالوخزِ [54].

- **حمض الأزيليك (azelaic acid) الموضعي:** هو حمضٌ ثنائي كربوكسيل طبيعي المنشأ ولهُ خصائصُ مضادَّةٌ للالتهابِ ومضادَّةٌ للأكسدةِ. على غرارِ ميترونيدازول، يُحسِّنُ حمضُ الأزيليك الآفاتِ الحطاطيَّةَ والبثريَّةَ، وقد يقلِّلُ أيضاً من الحُمامي. إنَّ آليَّةَ عملِ حمض الأزيليك في الورديَّةِ ليست مفهومةً جيِّداً. يتوفَّرُ حمض الأزيليك على شكلِ كريم أو غسول بنسبةِ 20%، أو على شكل رغوةٍ أو جل بنسبة 15%.

يمكنُ ملاحظةُ التَّحسُّنِ الأوَّلي خلالَ الأسابيعِ القليلةِ الأولى من الاستخدامِ. عادةً ما تُلاحَظُ نتائجٌ أفضل بعد 12 إلى 15 أسبوعاً من العلاج [55]. لم تجد تجربةٌ عشوائيَّةٌ شملت 72 مريضاً عولجوا بجل 15% فرقاً في الفعاليَّةِ بين الاستخدامِ مرَّةً واحدةً يوميَّاً ومرَّتين يوميَّاً، ممَّا يشيرُ إلى أنَّ الاستخدامَ اليومي مرَّةً واحدةً قد يكونُ كافيَّاً للتَّحسُّنِ. كانت معدَّلاتُ التأثيراتِ الجانبيَّةِ الضَّارَّةِ وتحمُّلِ العلاجِ متشابهةً في المجموعتين [56]. التَّأثيرُ الجانبيُّ الأكثرُ شيوعاً لحمضِ الأزيليك هو الانزعاجُ الجلديُّ بعدَ الاستخدامِ.

- **إيفرمكتين (ivermectin) الموضعي:** هو دواءٌ لهُ خصائصٌ مضادَّةٌ للالتهابِ ومضادَّةٌ للطُّفيليَّاتِ. يتوفَّرُ الدَّواءُ لعلاجِ الآفاتِ الالتهابيَّةِ للورديَّةِ على شكل كريم 1%. يُطبَّقُ كريم إيفرمكتين 1% مرَّةً واحدةً يوميَّاً. توضَعُ كميَّةٌ بحجمِ حبَّةِ البازلاءِ على كلِّ منطقةٍ مُصابةٍ من الوجهِ (الجبهة، الذقن، الأنف، الخد) وتنشر في طبقةٍ رقيقةٍ. إنَّ العلاجَ بكريم إيفرمكتين جيِّدُ التَّحمُّلِ. وجدت دراسةُ سلامةٍ طويلةُ الأمدِ أنَّ استخدامَ كريم إيفرمكتين الموضعي 1% آمنٌ وفعَّالٌ لمدَّةٍ تصلُ إلى 52 أسبوعاً [57]. قد تكونُ فعاليَّةُ إيفرمكتين الموضعي مرتبطةً بالنَّشاطِ المُضادِّ لسوسِ الدُّوديَّةِ والمضادِّ للالتهاب.

- **سلفاسيتاميد – الكبريت:** يتوفَّرُ في مجموعةٍ متنوِّعةٍ من التَّركيباتِ، بما في ذلكَ المُعلَّقاتُ، الغسولاتُ، المُنظِّفاتُ، والكريمات الموضعيَّةُ. التَّركيزُ الأكثرُ شيوعاً هو سلفاسيتاميد 10% مع الكبريت 5%.

إنَّ آليَّةَ عملِ سلفاسيتاميد–الكبريت في الورديَّةِ غيرُ معروفةٍ. بالمقارنةِ مع ميترونيدازول وحمض الأزيليك، فإنَّ البياناتِ حولَ فعاليَّةِ سلفاسيتاميد–الكبريت محدودةٌ. تشملُ الآثارُ الجانبيَّةِ لسلفاسيتاميد–الكبريت تهيُّجاً مَوضعيَّاً وارتكاساتٍ تحسُّسيَّةٍ [58]. ينبغي تجنُّبُ استخدامِ سلفاسيتاميد–الكبريت في المرضى الذين يعانون من حساسيَّةٍ للسلفا [58]. من الجديرِ بالذِّكرِ أنَّ بعضَ المرضى يجدونَ رائحةَ أدويةِ السلفاسيتاميد والكبريت غيرَ مستحبة.

- **الصَّادَّات الحيويَّةُ الموضعيَّةُ الأخرى:** في تجربةٍ عشوائيَّةٍ مدَّتها 12 أسبوعاً شملت 53 مريضاً يعانون من الورديَّةِ مع حُمامى مستمرَّةٍ، توسُّعَ شعريَّاتٍ، حطاطاتٍ، وبثراتٍ، تفوَّقُ الجلُّ الذي يحتوي على مزيجٍ من بنزويل بيروكسايد (benzoyl peroxide) 5% وكليندامايسين 1% في تقليلِ الحطاطاتِ البثريَّةِ، الحُمامى، والتوهُّج [59]. قد يكونُ العلاجُ

الأحاديُّ بكليندامايسين أو إريترومايسين مفيداً أيضاً. في تجربةٍ مُعشَّاةٍ شملت 43 مريضاً عانوا من الحطاطات والبثرات كمظهرٍ رئيسيٍّ لمرضهم، كانَ غسولُ كليندامايسين فعَّالاً مثل تتراسيكلين الفموي [60]، وترافقَ محلولُ إريترومايسين بتحسُّنِ الحطاطاتِ البثريَّةِ والحُمامى.

- **الرتينوئيدات (retinoids) الموضعية:** دراست الرتينوئيداتِ الموضعيَّةِ، والمعروفةِ بخصائصها المضادَّةِ للالتهاب وإصلاحِ المصفوفةِ خارجِ الخليَّةِ، لعلاجِ الحطاطاتِ والبثراتِ في الورديَّةِ مع نتائجَ متغايرةٍ. في تجربةٍ عشوائيَّةٍ مدّتها 12 أسبوعاً قارنت بين جل adapalene 0.1% وجل ميترونيدازول 0.75% لدى 55 مريضاً مصاباً بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ، ترافقَ adapalene بتراجعٍ أكبرَ في الآفاتِ الالتهابيَّةِ [61]. على عكسِ ميترونيدازول، لم يتسبَّب adapalene في حدوثِ تحسُّنٍ كبيرٍ في الحُمامى. قارنت تجربةٌ عشوائيَّةٌ شملت 79 مريضاً تطبيقَ جل يحتوي على تريتينوئين 0.025% وكليندامايسين 1.2% مرَّةً واحدةً يوميًّاً مع الدواء الغفل، وفشلت في إيجادِ فرقٍ مهمٍّ إحصائيًّاً في التَّأثيرِ على الآفات الحطاطية البثرية بين المجموعتين [62]. دراسات إضافية ضرورية لتأكيد آثار الرتينوئيدات الموضعية على الآفات الحطاطية البثرية للوردية. تهيج الجلد هو أحد الآثار الضارة المحتملة للريتينوئيدات الموضعية.

- **بيرميثرين (Permethrin):** بالرُّغمِ من أنَّ العلاقةَ السببيَّةَ بين سوسِ الدويديَّةِ والورديَّةِ غيرُ مؤكَّدةٍ، إلا أنَّ بيرميثرين الموضعي، وهو دواءٌ مضادٌّ للطُّفيلياتِ، قد يكونُ مُفيداً في علاجِ الورديَّةِ. في تجربةٍ عشوائيَّةٍ شملت 63 مريضاً يعانون من الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ التي قارنت العلاجَ باستخدامِ بيرميثرين، ميترونيدازول، والدواء الغفل، كان التَّحسُّنُ باستخدامِ بيرميثرين مُكافئاً لميترونيدازول ومتفوِّقاً على الدواء الغفل [63]. قد تكون صحَّةُ هذهِ النَّتائجِ مَوضعَ تساؤُلٍ بسببِ التَّشابُهِ السَّريري الوثيق بين التهابِ الجُريباتِ الدُّويدي (Demodex folliculitis) والورديَّةِ. كما أنَّ سلامةَ استخدامِ بيرميثرين على المدى الطَّويلِ غيرُ معروفةٍ.

- لا يبدو أنَّ مثبطاتِ الكالسينيورين الموضعيَّةِ مفيدةٌ للورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ. فشلت التَّجاربُ المُعشَّاةُ ذاتُ الشَّواهدِ الصَّغيرةُ في إيجادِ فعاليَّةٍ أعلى إحصائيًّاً لكريم بيميكروليموس 1%، ولم يكن مرهمُ تاكروليموس 0.1% فعالًا للآفات الحطاطيَّةِ البثريَّةِ في دراسةٍ صغيرةٍ غيرِ

مضبوطةٍ [64]. فضلاً عن ذلكَ، أبلغ عن تطوُّرِ اندفاعاتٍ جلديَّةٍ شبيهةٍ بالورديَّةِ في المرضى الذين عولجوا بالتاكروليموس الموضعي لاستطباباتٍ أخرى [65].

3-5-2- المرضُ الحَطاطيُّ البثريُّ المُتوسِّطُ إلى الشديدِ:

قد يستفيدُ المرضى الذين يعانونَ من حطاطاتٍ أو بثراتٍ التهابيَّةٍ عديدةٍ، أو الذين يعانونَ من مرضٍ أكثرَ شدَّةً ولا يستجيبونَ لواحدٍ أو أكثرَ من العلاجاتِ الموضعيَّةِ، من العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ. من بين الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ، يعدُّ تتراسيكلين من أفضلِ الأدويةِ التي دراست.

❖ **تتراسيكلين الفموي:**

استخدم تتراسيكلين، دوكسيسيكلين، ومينوسكلين لسنواتٍ عديدةٍ لتدبيرِ الورديَّةِ. هذهِ الأدويةُ مفيدةٌ للغايةِ في تحسينِ الحطاطاتِ والبثراتِ الالتهابيَّةِ، وقد تقلِّلُ أيضاً من الحُمامى [46]. نظراً لغياب تحديدِ سببٍ جرثوميٍّ مُحدَّدٍ للورديَّةِ، غالباً ما تُعزى فعاليَّةُ الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ في الورديَّةِ إلى خصائصها المضادَّةِ للالتهاب. قد يقلِّلُ تتراسيكلين من مستويات cathelicidin المُنشِّطةِ للالتهاب (من مكوِّناتِ الجهاز المناعي الفطري) من خلال تثبيط سيرين بروتياز، وقد يقلِّلُ من مستوياتِ السيتوكينات المُنشِّطةِ للالتهاب، وقد يكون له قدراتٌ على حمايَةِ المَصفوفةِ [66].

3-5-3- المرضُ الحَطاطيُّ البثريُّ المعنِّدُ:

❖ **الإيزوترتينوئين الفموي:**

إنَّ إيزوترتينوئين (Isotretinoin) (13-cis-retinoic acid) هو ريتينويد صُنعيٌّ مُشتقٌّ من ريتينول (فيتامين A). تمَّ صنعهُ في عام 1955، وفي عام 1973 بدأت الدِّراساتُ حولَ استخدامِه في الصُّدافِ، اضطِّراباتِ التقرُّنِ الوراثيَّةِ، العُدِّ الشَّائعِ الكيسي، وسرطانِ الخلايا القاعديَّةِ. في عام 1981، وفي الوقتِ الذي كان يحضر فيهِ لطرحِ الإيزوترتينوئين الفموي في الأسواقِ في الولاياتِ المتَّحدةِ الأمريكيَّةِ لعلاج العُدِّ الشَّائعِ، لوحِظَت فعاليتهُ في علاجِ الورديَّةِ. وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) في عام 1982 على الإيزوترتينوئين الفموي لعلاجِ العدِّ الشائعِ، واعتُمِدَ في أوروبا عام 1983، ممَّا أحدث ثورةً في علاج الأشكالِ الشديدةِ للعدِّ الشَّائعِ [67].

تعتمدُ الآثارُ الجانبيَّةُ السَّريريَّةُ (الجلديَّةُ المُخاطيَّةُ) والمخبريَّةُ (وظائفُ الكبدِ وملفُّ الشُّحومِ) على الجرعةِ، ويمكنُ التَّنبُّؤُ بها، السيَّطرةُ عليها، ومعاكستُها، باستثناءِ التَّأثيراتِ الماسخةِ. إنَّ العدَّ الشَّائعَ

هو الاستطبابُ الوحيدُ المُعتمَدُ، على الرُّغمِ من الإبلاغِ عن عديد من الاستخداماتِ دونَ تصريحٍ (off-label).

آليَّةُ عملُ الإيزوترتينوئين:

فضلاً عن قدرتَهِ على تقليلِ حجمِ الغُددِ الزَّهميَّةِ وتقليلِ إنتاجِ الزَّهم أظهرَ الإيزوترتينوئين الفموي أنَّهُ يملكُ خصائصَ مضادَّةٍ للالتهابِ، وبالتَّالي قد يكونُ فعَّالاً في عديد من الأمراضِ الجلديَّةِ الالتهابيَّةِ. يُظهرُ الإيزوترتينوئين أيضاً خصائصَ معدِّلةٍ للمناعةِ قد تكون متآزرةً مع تلك الخاصَّةِ بإنترلوكين-2 (IL-2) أو إنترفيرون-ألفا (IFN-α) وقد وُجِدَ أنَّهُ فعَّالٌ في العلاجِ المُركَّبِ للاضطرابات، مثل اللقموم المؤنَّف (condyloma acuminata). ملاحظةٌ مهمَّةٌ أخرى حولَ الإيزوترتينوئين، هي نشاطُهُ المُضادُّ للأورامِ، خاصَّةً مع التشوُّاتِ الظَّهاريَّةِ للخلايا الحرشفية، الذي أثبت من خلالِ قدرةِ الإيزوترتينوئين على تقليلِ الأورامِ وانقاصِ تطوُّرِ سرطانِ الجلدِ غير الميلانيني، خاصَّةً في المرضى مثبطي المناعةِ (مثل مرضى زرع الأعضاء). بمرورِ الوقت، حلَّ أسيتريتين (acitretin) الفموي، وهو نوعٌ آخرٌ من الرتينوئيدات الفمويَّةَ محلَّ الإيزوترتينوئين الفموي لهذا التطبيق الأخير [68].

يعملُ الإيزوترتينوئين كطليعةٍ دوائيّةٍ، يحول إلى حمض الريتينوئيك المفروق (ATRA) في سيتوبلازما الخلايا لينقل إلى النَّواةِ، فيرتبطُ بمُستَقبِل حمض الريتينوئيك النووي (RAR وRXR). آليَّاتُ العَملِ المعروفةُ هي إعادةُ فرطِ التَّقرُّنِ إلى الطبيعي، تثبيطُ إنتاجِ كلٍّ من السيتوكيراتين (1، 10، 14)، filaggrin، والبروتينات المعدنيَّةِ للمطرق، وزيادةُ إنتاجِ كلٍّ من السيتوكيراتين (7، 13، 19)، لامينين B1، وإنترلوكين-1 [67].

تُعزى تأثيراتُ الإيزوترتينوئين على التَّكاثرِ، التَّمايُزِ، الموتِ الخلوي المُبرمَجِ، تجديدِ الخلايا، والتَّعديلِ المَناعي إلى تنظيمِ التَّعبيرِ الجيني، مما يؤثِّرُ على عواملِ النَّسخِ النووي. هناكَ تنشيطٌ لبعضِ الجيناتِ (مُثبِّطاتِ الأورامِ، جيناتِ الموتِ الخلوي المُبرمَجِ، وترميزِ إنتاج الكولاجين والفيرونكتين) وتثبيطٌ لبعضِ الجيناتِ (المتعلِّقةِ باستقلابِ الشُّحوم) [67].

يلخِّصُ (الجدول 3) تأثيراتِ الإيزوترتينوئين الفموي في مختلفِ أنواعِ الخلايا التي تشرحُ الآثارَ الإيجابيَّةَ والسلبيَّةَ له.

الجدول (3): آليَّةُ عملِ الإيزوترتينوئين الفموي في مختلفِ أنواعِ الخلايا

نوع الخليَّة	تأثير الإيزوترتينوئين (الجيد والسلبي)
الخليَّة الزهميَّة (sbocyte)	تقليلُ إنتاج الزَّهمِ، تَحسُّنُ العُدِّ الشَّائعِ
خلايا العرفِ العَصبي	تأثيرٌ ماسخٌ
خلايا الحُصين (Hippocampus)	انخفاضُ تخلُّقِ النَّسيجِ العَصبي (neurogenesis) في الحُصين: اكتئاب
الخلايا الكيراتينيَّةِ (keratinocyte)	تأثيراتٌ سلبيَّةٌ جلديَّةٌ مخاطيَّةٌ – تغيُّر في التقرُّن
خلايا جُريب الشَّعر	نفحة طور الراحة (Telogen effluvium)
الخليَّةُ الكبديَّةُ	إفرازُ ناقلات الأمين
الظَّهارةُ المعويَّةُ	الدَّاءُ المعويُّ الالتهابيُّ
خلايا ميبون (meibomian)	جفافُ العينين

قد يتحسَّنُ المرضى الذين يفشلون في الاستجابةِ للعلاجاتِ الموضعيَّةِ والصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ باستخدامِ الإيزوترتينوئين الفموي [69]. لا يُستخدَمُ الإيزوترتينوئين الفموي علاجاً من الخطِّ الأوَّل بسببِ التَّأثيرات الجانبيَّةِ السلبيَّةِ العديدةِ للدَّواءِ، بما في ذلكَ التأثيراتُ المَاسخَةُ.

على الرُّغمِ من الإبلاغِ عن حدوثِ تحسُّنٍ في الآفاتِ الالتهابيَّةِ والحُمامى الوجهيَّةِ في عديد من التَّجاربِ العشوائيَّةِ والدِّراساتِ الرَّقابيَّةِ [69] [70]، فإنَّ البياناتِ عاليَةَ الجودةِ حولَ فعاليَّةِ الإيزوترتينوئين في الورديَّةِ نادرةٌ، ولم ينشأ النِّظام العلاجيِّ المثالي. استُخدمَت جرعاتٌ من 0.5 إلى 1 مغ/كغ/يوم في بعضِ المرضى، ولكنَّ الجرعاتِ المنخفضةَ قد تكونُ فعَّالةً ويمكنُ تحمُّلها تحملاً أفضلَ.

أبلغَ مؤلِّفو تجربةٍ عشوائيَّةٍ لمقارنةِ الجرعاتِ لمدَّةِ 12 أسبوعاً عن انخفاضٍ بنسبةِ 90% في الآفاتِ الالتهابيَّةِ في المرضى الذين عولجوا بجرعةِ 0.3 مغ/كغ/يوم [70]. فضلاً عن ذلكَ، امتلكَ هؤلاءِ المرضى مقارنةً بالمرضى الذين عولجوا بجرعةِ 0.5 مغ/كغ/يوم معدَّلاً أقلَّ من التهاب الجلدِ الوجهي المُرتَبطِ بالأدويَةِ.

في تجربةٍ عشوائيَّةٍ أخرى، عولج 156 مريضاً يعانون من الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الذين فشلوا في الاستجابة لثلاثةِ علاجاتٍ سابقةٍ أو أكثر بجرعةٍ مُنخفضةٍ من الإيزوترتينوئين (0.25 مغ/كغ/يوم) أو

الدواء الغفل يوميًّا لمدَّةِ أربعةِ أشهرٍ [71]. كانت نقطةُ النِّهايَةِ الأوَّليَّةُ هي تقليلُ عددِ الآفاتِ بنسبةِ 90% على الأقل. في نهايةِ الدِّراسةِ، وصلَ عددٌ أكبرُ من المرضى في مجموعة الإيزوترتينوئين إلى نقطةِ النِّهايَةِ الأوَّليَّةِ مقارنةً بالمجموعةِ الثانيةِ (57% مقابل 10%). كانت التَّأثيراتُ الجانبيَّةُ السلبيَّةُ، بما في ذلكَ التهابُ الشَّفةِ، جفافُ الجلدِ، وآلامُ البطن أكثرُ شيوعاً في مجموعةِ الإيزوترتينوئين منها في مجموعة الدواء الغفل (69% مقابل 44%). توبع المرضى لمدَّةِ 4 أشهرٍ بعد الانتهاء من الإيزوترتينوئين. نكست الورديَّةُ في 53% من المرضى الذين استجابوا للإيزوترتينوئين بعد مدة زمنيَّةٍ بلغ متوسِّطها 15 أسبوعاً [71].

عادةً ما يُعَالجُ المرضى بحوالي 0.2 مغ/كغ/يوم (عادةً ما يكون إجماليُّ الجرعةِ اليوميَّةِ 10 إلى 20 مغ) حتى يسيطر جيداً على المُكَوِّنِ الالتهابي لمدَّةِ شهرٍ إلى شهرين. قد يحدثُ هذا بعدَ خمسةِ إلى ستَّةِ أشهرٍ من العلاجِ.

يختلفُ طولُ مدَّةِ تأثيرِ العلاجِ. في سلسلةٍ من 20 مريضاً مُصابينَ بالورديَّةِ الشَّديدةِ عولجوا بالإيزوترتينوئين بجرعات من 0.5 إلى 1 مغ/كغ/يوم لمدَّةِ ثلاثةِ إلى ستَّةِ أشهرٍ، أبلغ عن حالاتِ هوادةٍ استمرَّت لمدَّةِ عامٍ واحدٍ على الأقل في 17 مريضاً [72]. تجدرُ الإشارةُ إلى أنَّ خمسةً من كلِّ ستَّةِ مرضى عولجوا مبدئيًّا بجرعة 1 مغ/كغ/يوم قد احتاجوا تخفيضَ الجُرعةِ بسببِ الآثارِ الجانبيَّةِ السلبيَّةِ. قد تكونُ مدة الهوادةِ أقصرَ في المرضى الذين عولجوا بجرعاتٍ مُنخفضةٍ [71].

بعدَ الانتهاءِ من شوطٍ ناجحٍ من الإيزوترتينوئين، يبدأ روتينيّاً بعلاجِ الصِّيانَةِ باستخدامِ ميترونيدازول الموضعي، حمض الأزيليك الموضعي، أو غيره من العلاجاتِ القياسيَّةِ للورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ في محاولةٍ لزيادةِ احتماليَّةِ الهوادةِ المُستمرَّةِ. ومع ذلك، لم يدرس فعالية هذا النَّهجِ.

❖ اللَّيزرُ والضَّوءُ النَّبضيُّ المُكثَّفُ:

أسفرَ التَّدبيرُ بالعلاجاتِ القائمةِ على الضَّوءِ عن نتائجَ متغايرةٍ في المرضى الذين يعانونَ من الحطاطاتِ والبثراتِ. في حين أشارَت دراساتٌ باستخدامِ اللَّيزرِ أو الضَّوءِ النَّبضي المُكثَّفِ إلى بعضِ التحسُّنِ في الحَطاطاتِ الالتهابيَّةِ، وجدت دراساتٌ أخرى نتائجَ متضاربةً، ولا توجدُ أدلَّةٌ كافيَةٌ لاستنتاج أنَّ التَّحسُّنَ طويلُ الأمدِ. أسفرَ العلاجُ الضَّوئيُّ الحركيُّ، الذي يتضمَّنُ تطبيقَ عاملٍ مُحسِّسٍ للضوء (حمض أمينوليفولينك أو حمض ميثيل أمينوليفولينك) على الجلدِ وتعريضُ موقعِ العلاجِ لمصدرٍ ضوئي، عن نتائجَ مختلطةٍ. أبلغ عن تحسُّنٍ في الآفاتِ الالتهابيَّةِ لمدَّةِ ثلاثةِ أشهرٍ أو أكثر في دراسةٍ بأثرٍ رجعي صغيرةٍ [72]. مع ذلكَ، في دراسةٍ أخرى، عادت شدَّةُ المرضِ إلى الخطِّ القاعدي لدى 75% من المرضى في غضون 12 أسبوعاً بعد العلاج [73].

❖ **علاجُ الصِّيانةِ:**

نظراً لأنَّ الورديَّةَ اضطرابٌ مزمنٌ والعلاجاتُ ليست شافيَةً، فإنَّ العلاجَ المُستمرَّ ضروريٌّ عادةً للحفاظِ على استجابةِ العلاجِ. الأكثرُ شيوعاً، هو الاستخدامُ طويلِ الأمدِ للعلاج الموضعي. الجرعاتُ الخفيفةُ من دوكسيسيكلين هي أيضاً خيارٌ.

4-5-علاجُ تغيُّراتِ الجلدِ الفيميَّةِ:

تُعَدُّ ضخامةُ الأنسجةِ، توسُّعُ الجُريباتِ، والنُّمو العُقيدي غيرُ المنتظمِ من السِّماتِ المُميَّزةِ للتَّغيُّراتِ الجلديَّةِ الفِيميَّةِ للورديَّةِ. تؤثِّرُ هذهِ التغيُّراتُ بشكلٍ شائعٍ على الأنفِ، ولكنها قد تؤثِّرُ أيضاً على مناطقَ أخرى مثلَ الذَّقن، الخدين، والأذنين [29]. قد تظهرُ أيضاً سماتُ الأنواعِ الفرعيَّةِ الأخرى من الورديَّةِ.

4-5-1- المرضُ المُبكِّرُ:

لم يتم التعرُّفَ بعد على أفضلِ طريقةٍ لعلاجِ التغيُّراتِ الجلديَّةِ الفيميَّةِ المُبكِّرةِ. أُبلِغَ عن تَحسُّنٍ في التغيُّراتِ الفيميَّةِ في المرضى الذين عولجوا بالإيزوترتينوئين الفموي بجرعاتٍ من 0.3 إلى 1 مغ/كغ/اليوم لمدَّةٍ تتراوحُ من 12 إلى 28 أسبوعاً [70]. مدَّةُ الاستفادةِ غيرُ مؤكَّدةٍ.

4-5-2- المرضُ المتقدِّمُ:

يمكنُ إعادةُ تشكيلِ النُّسجِ المُتضخِّمةِ وتحديدها باستخدامِ تقنيَّاتِ اللَّيزرِ الكاشطِ (ablation laser) وكذلكَ التقنيَّاتِ الجراحيَّةِ. تشملُ الآثارُ الجانبيَّةُ المُحتمَلةُ للتَّدخُّلاتِ الجراحيَّةِ واللَّيزرِ نقصَ التَّصبُّغِ، التندُّب، والألم. يزدادُ خطرُ حدوثِ التَّغيُّراتِ الصِّباغيَّةِ مع زيادةِ تصبُّغ الجلدِ.

5-5-علاجُ المظاهرِ العينيَّةِ:

قد تحدثُ الإصابةُ العينيَّةُ في ظلِّ وجودِ المظاهرِ الجلديَّةِ أو غيابِها. ومن الأمثلةِ على السِّماتِ الورديَّةِ العينيَّةِ الإحساسُ بجسمٍ أجنبي، التهابُ الجفنِ، توسُّعُ شعريَّاتِ حوافِّ الجفنِ، شذوذاتُ الدَّمعِ، التهابُ غددِ ميبوميان (meibomian)، البَرَدَةُ (chalazion) المُتكرِّرةُ، التهابُ المُلتحمةِ، ونادراً، قرحةُ

القرنيَّةِ والتوَّعي (vascularization) [2]. يجبُ إحالةُ المرضى الذين يتظاهرونَ بعلاماتِ أو أعراضِ إصابةِ العينِ إلى طبيبِ الأمراضِ العينيَّةِ لمزيدٍ من التَّقييمِ.

قد يُساعدُ دعكُ الجفنِ والضَّغطُ الدَّافئُ على تحسينِ وظيفةِ غددِ ميبوميان (meibomian)، وقد تُهدِّأُ الصَّادَّاتُ الحيويَّةُ الموضعيَّةُ مثلَ إريتروميسين وميترونيدازول التهابَ الجفنِ الخفيفِ. بالنسبة للمرضى الذينَ يعانونَ من الورديَّةِ العينيَّةِ المتوسِّطةِ إلى الشديدةِ، غالباً ما يكونُ هناكَ حاجةٌ إلى دوراتٍ قصيرةٍ من الصَّادَّاتِ الحيويَّةِ من فئة التتراسيكلين، الماكروليدات، أو ميترونيدازول [75]. قد يقلِّلُ سيكلوسبورين (cyclosporine) الموضعي أيضاً من الالتهابِ.

6-5- حالاتٌ خاصَّةٌ:

6-5-1- الورديَّةُ الحُبيبوميَّةِ (granulomatous rosacea):

قد تكون الورديَّةُ الحبيبوميَّةُ نوعاً مُتغايراً للورديَّةِ. تتظاهرُ بحطاطاتٍ بنيَّةٍ-حمراءَ أو بنيَّةٍ -صفراءَ على الوجهِ. قد تكونُ المظاهرُ الأخرى للورديَّةِ موجودةً أو غائبةً. تقتصرُ بياناتُ فعاليَّةِ علاجِ الورديَّةِ الحبيبوميَّةِ على تقاريرِ الحالةِ. العلاجاتُ مماثلةٌ لتلكَ المُستخدَمةِ في الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ. مع ذلكَ، قد تكونُ الآفاتُ أبطأَ في الاستجابةِ أو أقلَّ احتماليَّةً للاستجابةِ للعلاجِ، وغالباً ما يكونُ العلاجُ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ مطلوباً. وثق العلاجِ النَّاجح بالإيزوترتينوئين الفموي، الدابسون الفموي، بيميكروليموس المَوضِعي، والضَّوءِ النَّبضي المُكثَّفِ [76].

6-5-2- الورديَّةُ لدى الأطفال:

نادراً ما تتطوَّرُ الورديَّةُ عندَ الأطفالِ. قد تحدثُ جميعُ المظاهرِ باستثناءِ التَّغيُّراتِ الفِيميَّةِ. كما هو الحالُ عندَ البالغين، يُوصى باتِّخاذِ تدابيرٍ غيرِ دوائيَّةٍ تهدفُ إلى تقليلِ الأعراضِ. عادةً ما يتعامل مع المرضِ الحَطاطي البَثري الخفيفِ إلى المتوسِّطِ باستخدامِ أدويةٍ موضعيَّةٍ، مثل ميترونيدازول، حمض الأزيليك، سلفاسيتاميد-الكبريت، وإريتروميسين. قد تكونُ الصَّادَّاتُ الحيويَّةُ الفمويَّةُ ضروريةً للمرضى الذين يعانون من اندفاعاتٍ حطاطيَّةٍ بثريَّةٍ شديدةٍ. نظراً لأنَّ التتراسيكلين مضادٌ استطبابٍ عندَ الأطفالِ دونَ سنِّ التَّاسعةِ، يمكنُ استبدالُهُ بإريتروميسين (30 إلى 50 مغ/كغ/يوم) أو أزيتروميسين أو كلاريتروميسين كدواءٍ فموي من الخطِّ الأوَّلِ [77]. كما استخدم الميترونيدازول الفموي (20 إلى 30 مغ/كغ/يوم) في علاجِ الأطفالِ. كما هو الحالُ في البالغين، بعد أن تُنتجَ الصَّاداتُ الحيويَّةُ الفمويَّةُ هوادةً، يمكنُ استخدامُ العلاجِ بالأدويَةِ الموضعيَّةِ للصيانةِ. يتعامل مع

المظاهرِ العينيَّةِ للورديَّةِ تعاملاً مُشابهٍ للبالغين، مع استبعادِ العلاجِ بالتتراسيكلين في الأطفالِ دونَ سنِّ التَّاسعةِ. قد تكونُ هناكَ حاجةٌ للصادَّاتِ الحيويَّةِ الجهازيَّةِ لعدَّةِ أشهرٍ لتحقيقِ هوادةٍ كاملةٍ [78]. قد تستجيبُ الورديَّةُ الحبيبوميَّةُ لدى الأطفالِ للصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الموضعيَّةِ أو الفمويَّةِ. قد تكونُ هناك حاجةٌ لعدَّةِ أشهرٍ من العلاجِ للتَّحسُّنِ.

6-5-3- علاجُ الورديَّةِ الخاطفةِ (Rosacea fulminans):

يتميَّزُ الاضطرابُ ببدايةٍ مفاجئةٍ لحطاطاتٍ وعقيداتٍ مُتقيِّحةٍ على الوجهِ. الإصابةُ أكثرُ شيوعاً عندَ النِساءِ الشَّابَّاتِ. تقتصرُ البياناتُ المُتعلِّقةُ بمعالجةِ الورديَّةِ الخاطفةِ على تقاريرِ التَّجارُبِ السَّريريَّةِ. يمكنُ تدبيرُ المرضى بمُشاركةِ البريدنيزون مع الإيزوترتينوئين الفموي. غالباً ما يبدأ بالبريدنيزون بجرعةِ 0.5 إلى 1 مغ/كغ/يوم ويُسحَبُ على مدارِ أسابيعٍ، ويبدأ بالإيزوترتينوئين بعد حَوالي أسبوعين من بدءِ العلاجِ بالبريدنيزون بجرعاتٍ مُنخفضةٍ من 0.2 إلى 0.5 مغ/كغ/يوم [79]. في أثناءَ سحبِ الستيروئيداتِ، تَزدادُ جرعةُ الإيزوترتينوئين ببطءٍ إلى 0.5 إلى 1 مغ/كغ/يوم حسبَ التَّحمُّلِ. يُوصي بعضُ المؤلِّفين بالعلاجِ حتَّى الوصولِ إلى جرعةٍ تراكميَّةٍ قدرُها 150 مغ/كغ. يَعتقدُ بعضُهم الآخرُ أنَّهُ يمكنُ إيقافُ الإيزوترتينوئين بمجرَّدِ شِفاءِ الآفاتِ الالتهابيَّةِ.

تشتملُ بدائلُ النظامِ العلاجي السابقِ على البدءِ بمينوسيكلين أو تتراسيكلين (1 غ يومياً) جنباً إلى جنب مع سحبِ البريدنيزون.

البابُ الثَّالثُ: القسمُ العمليُّ

يتألّف البابُ الثَّالثُ من أربعةِ فصولٍ:

6- **الفصلُ الأوَّلُ:** هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

7- **الفصلُ الثَّاني:** نتائجُ البحثِ

8- **الفصلُ الثالثُ:** المناقشةُ والمقارنةُ مع الدِّراساتِ السَّابقةِ

9- **الفصلُ الرَّابعُ:** الخلاصةُ، المُحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

الفصلُ الأوَّل: هدفُ البحثِ وطريقةُ إجرائهِ

1-1-هدفُ البحثِ:

دراسة فعاليَّةِ الجرعاتِ المُنخفضةِ جداً من الإيزوترتينوئين الفموي وأمانه في علاجِ الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ لدى عيِّنةٍ مأخوذةٍ بطريقةِ الاعتيانِ العشوائي البسيط من مرضى الورديَّةِ المعالجين في مستشفى الأمراضِ الجلديَّةِ الجامعي في دمشق.

2-1-خلفيَّةُ البحثِ وأهميَّتهُ:

الورديَّةُ (Rosacea) هي مرضٌ مزمنٌ شائعٌ يمكنُ أن يتظاهرَ بمجموعةٍ متنوِّعةٍ من المظاهرِ الجلديَّةِ أو العينيَّةِ. تؤثِّرُ الإصابةُ الجلديَّةُ في المقامِ الأوَّلِ على الجزءِ المَركزي من الوجهِ، وتتميَّزُ بأعراضٍ وعلاماتٍ مثلَ التَّوَهُّجِ، الاحمِرارِ، الحَطاطاتِ، البَثراتِ، توسُّعِ الشَّعريَّاتِ، وتغيُّراتٍ مُميَّزةٍ في جلدِ الأنفِ مع تضخُّمٍ (الفِيمةِ). قد تحدثُ أيضاً إصابةٌ عينيَّةٌ. يَصعُبُ تقييمُ انتشارِ الورديَّةِ بسببِ مظاهرها السَّريريَّةِ المُتغايرةِ والتَّنوُّعِ الواسعِ لاضطراباتِ الجلدِ التي تُبدي مظاهرَ سريريَّةً مُماثلةً. تتراوحُ تقديراتُ انتشارِ الورديَّةِ في الأفرادِ ذوي البشرةِ الفاتحةِ من 1 إلى 10%. إنَّ البالغينَ الذين تزيدُ أعمارُهم عن 30 عاماً هم الفئةُ العمريَّةُ الأساسيَّةُ المُتأثِّرةُ بالورديَّةِ، ويحدثُ الاضطرابُ لدى النِّساءِ أكثرَ من الرجالِ. يُصابُ الذكورُ بالتَّغيراتِ الجلديَّةِ الفيميَّةِ أكثرَ من النساءِ.

إنَّ المساراتِ التي تؤدِّي إلى تطوُّرِ الورديَّةِ ليسَت مفهومةً فهماً كاملاً. تشملُ العواملُ المُساهِمةُ المُقتَرحةُ ما يلي: الشُّذوذاتُ في المناعةِ البدئية، الارتكاساتُ الالتهابيَّةُ للعضويَّاتِ الدَّقيقةِ الجلديَّةِ، أذيَّةُ الأشعَّةِ فوق البنفسجيَّةِ، وسوءُ الوظيفةِ الوعائيَّةِ. تطوَّرَ تَصنيفُ الورديَّةِ من التَّقسيمِ إلى أنواعٍ فرعيَّةٍ مُتميِّزةٍ (الورديَّةِ الحُماميَّةِ الوعائيَّةِ، الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ، الورديَّةِ الفِيميَّةِ، والورديَّةِ العينيَّةِ) إلى مقاربةٍ قائمةٍ على النَّمطِ الظَّاهري تأخذُ بالحسبان السِّماتِ المُختلفةَ للورديَّةِ كمظاهرَ لحدثيَّةٍ مرضيَّةٍ مستمرَّةٍ متعدِّدةِ المُتغيِّراتِ.

غالباً ما يستهدِفُ العلاجُ المكوِّناتِ السريريَّةَ النوعيَّةَ للورديَّةِ: الطرائقَ القائمةَ على الضَّوءِ باستخدامِ الليزر أو الضَّوءِ النَّبضي المُكثَّف لعلاجِ توسُّعِ الشعريَّاتِ ومقلِّداتُ مستقبلاتِ ألفا الأدرينياليَّةِ للحُمامى الوجهيَّةِ. تعدُّ الأدويةُ الموضعيَّةُ مثل الميترونيدازول، حمض الأزيليك، والإيفرمكتين علاجاتٍ من الخطِّ الأوَّلِ في المرضِ الحطاطي البثري الخفيفِ إلى المتوسِّطِ. بالنسبةِ للذين يعانونَ

من حطاطاتٍ أو بثراتٍ التهابيَّةٍ عديدةٍ، أو الذين يعانونَ من مرضٍ أكثرَ شدَّةً ولا يستجيبونَ لواحدٍ أو أكثرَ من العلاجاتِ الموضعيَّةِ، فقد يستفيدونَ من العلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ مثلَ تتراسيكلين.

إنَّ إيزوترتينوئين (Isotretinoin) هو ريتينوئيد صُنعيٌّ مُشتقٌّ من ريتينول (فيتامين A). وافقت إدارةُ الغذاءِ والدَّواءِ الأمريكيَّةُ (FDA) في عام 1982 على الإيزوترتينوئين الفموي لعلاجِ العدَّ الشائعِ، واعتُمِدَ في أوروبا عام 1983، ممَّا أحدث ثورةً في علاج الأشكالِ الشديدةِ للعدِّ الشَّائعِ. أثبتت عديدٌ من الدِّراساتِ منذُ ثمانينيَّاتِ القرنِ الماضي فعاليَّةَ الإيزوترتينوئين الفموي لعلاجِ الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ الشَّديدةِ، واستخدمت معظمُ تلكَ الدّراساتِ أنظمةَ علاجِ العُدِّ الشَّائعِ (جرعة 0.5–1 مغ/كغ/ يوم لمدَّةِ 4 أشهرٍ). أشارت الدِّراساتُ الحديثةُ إلى أنَّ الجرعاتِ المُنخفضةَ جداً من الإيزوترتينوئين الفموي (0.1 – 0.3 مغ/كغ/يوم أو الجرعةَ الثَّابتةَ 20 مغ/يوم) فعَّالةٌ بنفسِ القدرِ، مع تأثيراتٍ جانبيَّةٍ سلبيَّةٍ أقلَّ. حيث تم اعتبار الجرعة المنخفضة جداً هي الأقل من0.3مغ/كغ/يوم .

3–1–مناهجُ البحثِ وأدواتهُ:

3–1–1– مكانُ الدِّراسةِ وزمنُها:

المكانُ: مستشفى الأمراضِ الجلديَّةِ الجامعي في دمشق.

الزَّمن: ما بين كانون الأول 2019 – كانون الثاني 2021.

3–1–2– تصميمُ البحثِ:

تجربةٌ سريريَّةٌ عشوائيَّةٌ مستقبليَّةٌ (prospective randomized clinical trial).

3–1–3– معاييرُ الاشتمالِ والاستبعاد:

شملت هذهِ الدِّراسةُ التجريبيَّةُ المُعشَّاةُ المرضى المُشخَّص لهم وورديَّةٌ حطاطيَّةٌ بثريَّةٌ متوسِّطة إلى شديدة من مراجعي مستشفى الأمراض الجلديَّةِ الجامعي في دمشق خلالَ المدة ما بين عامي 2019 – 2021.

معاييرُ الإدخالِ في الدِّراسة:

- المرضى من كلَا الجنسين المُشخَّصينَ بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ
- العمر ما بين 18 – 65 سنة
- المرضى الذين لم يستجيبوا استجابة كافية للعلاجِ التقليدي الموضعي

معاييرُ الاستبعاد من الدِّراسة:

- الورديَّة الحطاطيَّة البثريَّة الشديدة
- وجودُ جُلادٍ مزمنٍ التهابيٍّ آخر
- الحساسيَّةُ على الدَّواءِ المُستخدم
- علاجٌ سابقٌ (في غضونِ الأشهرِ الثلاثةِ السابقةِ للدراسةِ) بالإيزوترتينوئين الفموي، الليزر، تتراسيكلين ومشتقاته، تناول فيتامين A أو فيتامينات متعددة
- العلاج بالكاربامزبين أو الفينوتوئين
- الأمراض المناعيَّةِ الذاتيَّةِ، أمراض العظام، العضلات، الكلية، والكبد.
- اضطرابٍ في شحومِ الدَّم
- الحمل أو الإرضاع
- التدخين والاستهلاك المُتكرِّر للمشروبات الكحولية
- الأشكال الخاصَّة من الورديَّةِ مثل الورديَّةِ الخاطفةِ أو الحبيبوميَّةِ

كانت عيِّنةُ البحثِ النِّهائيَّةِ مؤلَّفةً من 42 مريضاً مشخَّصين بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسطة وذلك اعتماداً على موقعِ Open Epi.

3-1-4- طريقةُ الدِّراسةِ:

أجريت هذهِ التَّجربةُ السريريَّةُ العشوائيَّةُ على البالغين (من 18 إلى 65 سنة) المُصابين بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المُتوسِّطةِ في مستشفى الأمراضِ الجلديّةِ الجامعي بدمشق.

ووفق على الدراسة من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي. كان جميعُ المرضى في هذه البحثِ على درايةٍ تامَّةٍ بالدِّراسةِ وطريقةِ إجرائها والهدفِ منها، وقد أُخِذَت موافقتَهُم الخَطيَّةُ المُستنيرةُ على المشاركةِ بعدَ تلقِّي المعلوماتِ الكافيَةِ. لم تواجه هذهِ الدِّراسةُ تحدِّياتٍ أخلاقيَّةً خطيرةً، فإن العلاجَ بالجرعاتِ المنخفضةِ من الإيزوترتينوئين الفموي هو ممارسةٌ آمنةٌ.

❖ تشخيصُ الورديَّة:

شخصت الورديَّةِ سريريَّاً بناءً على تقييمِ المظاهرِ التَّشخيصيَّةِ، الرَّئيسيَّةِ، والثَّانويَّةِ. يتطلَّبُ التَّشخيصُ وجودَ مظهرٍ تَشخيصِي واحدٍ على الأقلِّ (حُمامى مركزيَّةٌ وجهيَّةٌ ثابتةٌ مع اشتدادٍ دوريٍّ عندَ التعرُّضِ للعواملِ المؤَهِّبةِ المُحتمَلةِ أو تغيُّراتٌ فيميَّةٌ) أو مظهرين رئيسيَّينِ (حَطاطاتٌ وبثراتٌ أو توهُّجٌ/ حُمامى مركزيَّةٌ وجهيَّةٌ عابرةٌ أو توسُّعُ شعريَّاتٍ أو مظاهرُ عينيَّةٌ).

عدَّ المريضُ مُصاباً بالورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ أو المتوسِّطةِ عند حصولهِ على نقطةٍ أو نقطتين في تقييم الحطاطاتِ والبثراتِ وفقاً لتقييم شدَّةِ الورديَّةِ الموضَّح في (الجدول 4).

الجدول (4): التقييم العالمي لشدَّةِ الورديَّةِ [2]

	سُلَّم الشدَّة			
	0	1	2	3
الحُمامى	غير موجودة	خفيفة	متوسطة	شديدة
عددُ الحطاطات	0	10 – 1	20 – 11	20 <
عددُ البثرات	0	10 – 1	20 – 11	20 <
توسُّع الشَّعريَّات	غير موجود	خفيف	متوسط	شديد

أجريت الدِّراساتِ المخبريَّةِ التاليةِ قبلَ الدُّخول في الدراسةِ لتقييمِ استيفاءِ معايير الاشتمال: تعدادُ الدَّمِ الكامل مع الصِّيغة (CBC)، اختبارُ وظائفِ الكبدِ، ملف الشُّحوم، كرياتينين فوسفوكيناز (CPK)، والجزءُ بيتَّا من الهرمون الموجِّه للغدد التناسلية المشيمية البشرية (B–HCG) في الإناث. أحيلت جميعِ النِّساءِ إلى طبيبِ أمراضِ النِّساءِ للشُّروعِ في طريقةِ منعِ الحملِ.

عين المشاركون الذين استوفوا معاييرَ الاشتمالِ في الدراسةِ عشوائيّاً إلى مجموعتين:

- تلقَّت المجموعةُ الأولى الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم لمدَّةِ 6 أشهرٍ
- تلقَّت المجموعةُ الثانيةُ الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم لمدَّةِ 6 أشهرٍ

خضعَ المشاركونَ للتَّقييمِ السَّريري والمخبري في بدايةِ الدِّراسةِ ثمَّ بعد شهرين ثمَّ بعد 6 أشهرٍ من العلاج مع التوثيق بالتصويرِ الفوتوغرافي لجميعِ الحالاتِ.

3-1-5- المتغيراتُ المدروسةُ:

التَّقييم السَّريري: تضمَّن متغيرات الاستجابةِ وهي: عددُ الحطاطاتِ، عددُ البثراتِ، شدَّة الحُمامى، وشدَّة توسُّعِ الشَّعريَّاتِ. كذلكَ شملَ التقييمُ السَّريري الاستجوابَ الدَّقيق والفحصِ السريري للتأثيراتِ الجانبيَّةِ الدوائيَّةِ.

التَّقييم المخبري: تضمَّن التحاليل المخبريَّة التالية: ناقلةُ أمين الأسبارتات (AST)، ناقلةُ أمين الألانين (ALT)، غاما غلوتاميل ترانسفيراز (GGT)، البيليروبين الكلي، الكوليسترول الكلي، الشحوم الثلاثيَّة، البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL)، والبروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL).

بعدَ 6 أشهرٍ من علاجِ مرضى الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ بالإيزوترتينوئين الفموي، قيمت الاستجابةِ كما يلي:

- استجابةٌ ممتازةٌ: زوالُ كافّةِ الآفاتِ

- استجابةٌ جيِّدةٌ: تحسُّنٌ في 3 متغيِّراتٍ على الأقل
- استجابةٌ متوسِّطةٌ: تحسُّنٌ في متغيِّرين على الأقل
- استجابةٌ سيئةٌ: عدم تحسُّنِ الآفات بعد العلاجِ

تمَّ تقييمُ النكسُ بعد 9 أشهر. يُعرَّفُ النَّكسِ على أنَّهُ ازديادُ عددِ الآفاتِ الالتهابيَّةِ (الحطاطاتِ أو البثرات) مقارنةً بالشهر 6 من العلاج.

3-1-6- الميزانيَّة:

لم يكن هناكَ أيُّ ميزانيَّةٍ أو كلفٍ إضافيَّةٍ.

3-1-7- المُحدِّداتُ الأخلاقيَّةُ:

تقتضي أخلاقيَّاتُ البحثِ العلميِّ احترامَ حقوقِ الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواءً كانوا من الزُّملاءِ الباحثين أو المشاركين في البحثِ أو المُستهدفِين في البحثِ وتتبنَّى مبادئُ أخلاقيَّاتِ البحثِ العلميِّ عامَّةً قيمتي العملِ الإيجابيِّ وتجنُّبِ الضَّررِ، وينبغي أن تكونَ هاتان القيمتان ركيزتيِّ الاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ خلالَ عمليَّةِ البحثِ، وفي بحثنا هذا، سيتمُّ الالتزامُ بالاعتباراتِ الأخلاقيَّةِ من المصداقيَّةِ، الثِّقةَ، والالتزامَ بِسريَّةِ المعلوماتِ من خلالِ العودةِ إلى سجلَّاتِ المرضى والحصولِ على النتائجِ المخبريَّةِ دونَ إلحاق الأذَى بهم.

3-1-8- تحليلُ البيانات:

أُجريَ التَّحليلُ باستخدامِ برنامجِ الحِزمة الإحصائيَّةِ للعلومِ الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلكَ برنامجَ Excel 2010. تمَّ اعتبارُ القيمةِ التنبؤيَّةِ الأقلَّ من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائيًّا.

الإحصاءُ الوصفيُّ (Description Statistical):

للمتغيِّراتِ الفئويَّةِ، قمنا بالاعتمادِ على التَّكرارِ، النِّسبِ المئويَّةِ، والأشكالِ البيانيَّةِ. للمتغيِّراتِ المتواصلةِ، استُخدِمَت مقاييسُ النَّزعةِ المركزيَّةِ (المتوسِّطُ الحسابي والانحراف المعياري، المجال، الوسيط).

الإحصاءُ الاستدلاليُّ (Inferential Statistical):

بالنسبةِ لاختبارِ العلاقاتِ الإحصائيَّةِ بينَ الخصائصِ القاعديةِ قمنا باستخدامِ الأساليبِ الإحصائيَّةِ التاليةِ:

- ❖ اختبار ت – ستودنت (t–test): لاختبارِ الفروق القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ المرضيَّةِ بين المجموعـــاتِ (مقارنة بين المتوسِّطاتِ الحسابيَّةِ).
- ❖ اختبار ANOVA one–way: للمقارنةِ بين أكثر من متوسِّطين حسابيين
- ❖ اختبار كاي مربع (X^2–test): لاختبارِ الفروق القاعديَّةِ في المتغيَّراتِ الفئويةِ بين المجموعات.
- ❖ اختبار Mann Whitney U: لاختبار الفروق في تحسُّن الآفات عبر أوقات المتابعة.

3-1-9- الاستبيانُ والموافقةُ المستنيرةُ:

أدرجا في الملاحق في نهايةِ البحثِ.

الفصلُ الثَّاني: نتائجُ البحثِ (Results)

1-2-الخصائصُ القاعديَّةُ لمرضى الورديَّةِ في البحث

1-2-1- الجنس:

شملت عيِّنةُ البحثِ كلا الجنسين. شكَّلَت الإناث القسمَ الأكبرَ من مرضى الورديَّةِ في البحثِ فبلـــغَ عددُهنَّ 28 مريضةً بنسبةِ 66.7%، وبلغَ عددُ الذكورِ 14 مريضاً بنسبةِ 33.3%، يتوافقُ ذلكَ مـــع وبائيَّاتِ الورديَّةِ. يوضِّحُ (الجدول 5) توزُّعَ مرضى الورديَّةِ في البحثِ وفقاً لجنسِ المريضِ.

الجدول (5): توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	14	%33.3
إناث	28	%66.7
المجموع	**42 مريض**	**%100**

شكَّلتِ الإناثُ نسبةَ 71.4% من المرضى الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم، ونسبةَ 62% من الذين تلقُّوا العلاج بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم يوضِّحُ (الجدول 6) توزُّع الذكور والإناث وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ.

الجدول (6): توزُّع مرضى الورديَّةِ حسب الجنس وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة

الجنس	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
الذكور	6 (%28.6)	8 (%38)	0.429	0.512
الإناث	15 (%71.4)	13 (%62)		

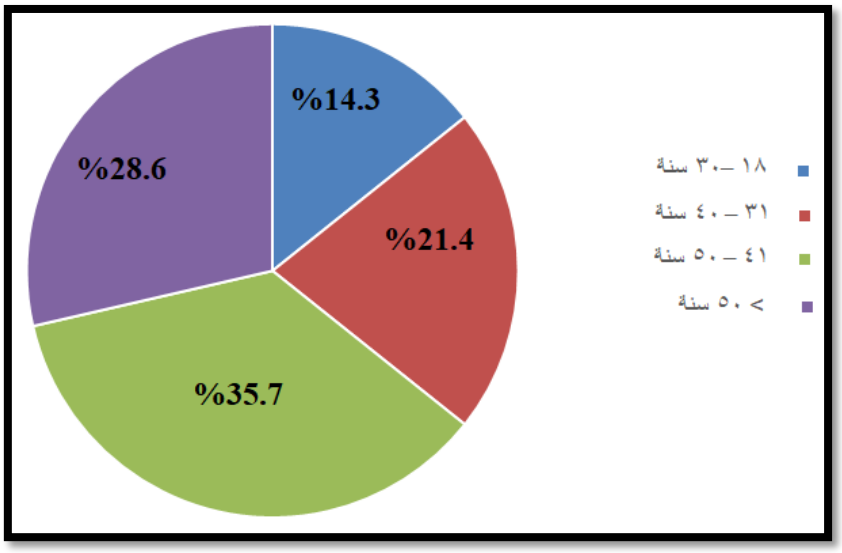
لم يكن هنالك فرقٌ مهم إحصائيًّاً في توزُّع الذكورِ والإناثِ بينَ مجموعتي البحث (P=0.512) مـــع سيطرةِ الإناث في كلتا المجموعتين، وهذا يدلُّ على توافق العيِّنةِ من ناحيةِ التركيبِ الجنسي.

1-2-2- العمر:

بلغَ متوسِّطُ عمرِ مرضى الورديَّةِ في البحث 43.9 سنةً، بانحرافٍ معياريٍّ قدرهُ 10، وبمجالٍ تراوحَ ما بين 18 – 65 سنة. كان الجزءُ الأكبرُ من مرضى البحثِ ضمنَ العقد الخامسِ من العمر (35.7%). يوضِّحُ (الجدول 7) والشكلُ (16) توزُّعَ مرضى الورديَّةِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ.

الجدول (7): توزُّعُ مرضى الورديّةِ في البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريةِ

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
18 –30 سنة	6	%14.3
31 – 40 سنة	9	%21.4
41 – 50 سنة	15	%35.7
> 50 سنة	12	%28.6
المجموع	**42 مريض**	**%100**



الشكل (16): توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ

بلغَ متوسِّطُ عمرِ مرضى الورديَّةِ الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم في البحث 44.5 ± 9.8 سنة، في حين بلغَ متوسِّطُ عمرِ المرضى الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم 41.8 ± 9 سنة. يوضِّحُ (الجدول 8) مقارنةً لمتوسِّطِ العمرِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (8): مقارنةُ متوسِّط عمر مرضى الورديَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة

المتغيِّر	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	t- test	P-value
العمر (سنة) متوسط ± انحراف معياري	9.8 ± 44.5	9 ± 41.8	0.929	0.358

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائياً في متوسِّطِ العمر بين مجموعتي البحث (P=0.358). يوضِّحُ (الجدول 9) مقارنةَ لتوزُّع مجموعتي البحث وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ.

الجدول (9): توزُّع مجموعتي البحث وفقاً للفئاتِ العمريَّةِ

الفئة العمرية	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
≥ 50 سنة	(%66.7) 14	(%76.2) 16	0.467	0.494
< 50 سنة	(%33.3) 7	(%23.8) 5		

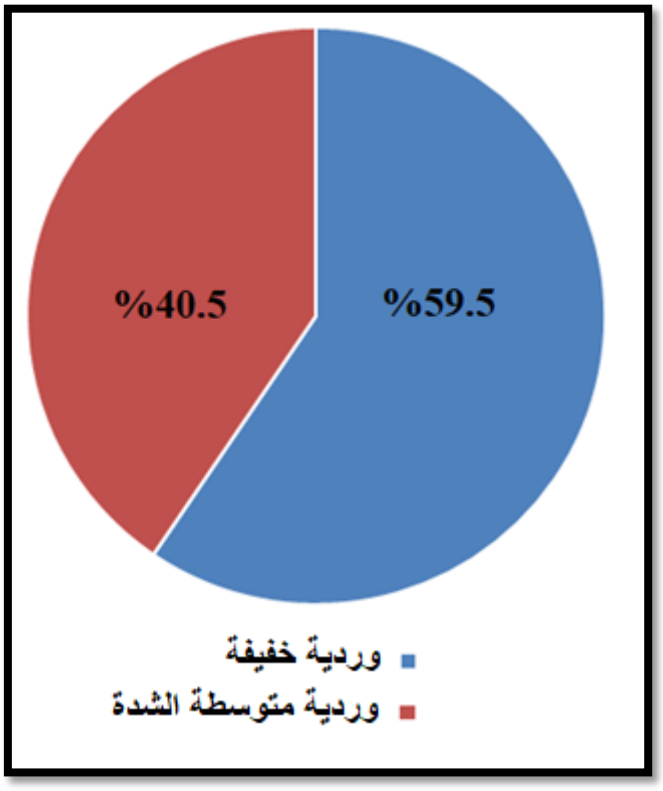
لم يكن هنالكَ فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيَّةٍ فيما يتعلَّقُ بالتوزُّع على الفئاتِ العمريَّةِ بين مجموعتي العلاجِ في البحثِ (P=0.494)، أي يوجدُ تناسبٌ من حيثِ التَّركيب العمري.

1-2-3- شدَّة الورديَّة:

امتلكَ القسمُ الأكبرُ من مرضى الورديَّةِ في البحثِ مرضاً خفيف الشدَّةِ بواقع 25 مريضاً (59.5%)، في حين امتلكَ 17 مريضاً ورديَّةً متوسطة (40.5%) كما هو موضَّحٌ في (الجدول 10) والشكل (17).

الجدول (10): توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ حسب شدَّةِ المرضِ

شدَّة الورديَّة	العدد	النسبة المئوية
خفيفة	25	%59.5
متوسِّطة	17	%40.5
المجموع	**42 مريض**	**%100**



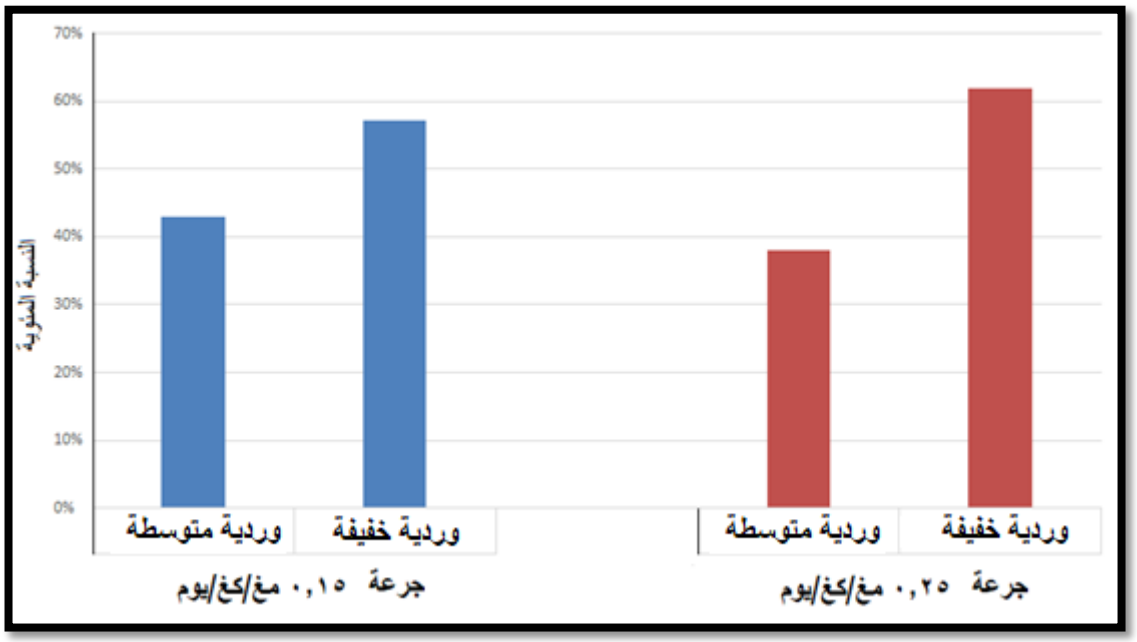
الشكل (17): توزُّعُ مرضى الورديَّةِ في البحثِ حسب شدَّةِ المرضِ

وُجِدت الورديَّةُ المتوسِّطةُ لدى 38% من المرضى الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم، ولدى 42.9% من الذين تلقُّوا العلاج بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم يوضِّحُ (الجدول 11) توزُّع شدَّةِ الورديَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ.

الجدول (11): توزُّع شدَّةِ الورديَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

شدَّةُ الورديَّة	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2– test	P–value
خفيفة	(%62) 13	(%57.1) 12	0.099	0.753
متوسِّطة	(%38) 8	(%42.9) 9		

لم يكن هنالك فرقٌ مهم إحصائيًّا في توزُّع شدَّةِ الورديَّةِ بينَ مجموعتي البحث (P=0.753) كما هو موضَّحٌ في الشكلِ (18).



الشكل (18): توزُّع شدَّةِ الورديَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

❖ عددُ الحطاطات:

تراوحَ عددُ الحطاطات لدى مرضى الورديَّةِ الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم ما بين 8 – 20 حطاطة. بلغ متوسِّطُ عددِ الحطاطاتِ 17 ± 3.7، وكان الرَّقمُ الوسيطُ (median) هو 15. تراوحَ عددُ الحطاطات لدى مرضى الورديَّةِ الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم ما بين 5 – 20 حطاطة. بلغ متوسِّطُ عددِ الحطاطاتِ 15.7 ± 4.2، وكان الرَّقم الوسيط (median) هو 13. يوضِّحُ (الجدول 12) مقارنةً لمتوسِّطِ عددِ الحطاطاتِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (12): مقارنةُ متوسِّطِ عدد الحطاطاتِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

المتغيِّر	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	t- test	P-value
متوسِّط عدد الحطاطات	17 ± 3.7	15.7 ± 4.2	1.064	0.293

لم يكن هنالك فرقٌ مهم إحصائيًّاً في متوسِّطِ عددِ الحطاطاتِ بين مجموعتي البحث (P>0.05).

❖ عددُ البثرات:

تراوحَ عددُ البثرات لدى مرضى الورديَّةِ الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم ما بين 3 – 16 بثرة. بلغ متوسِّطُ عددِ البثرات 8 ± 3.6، وكان الرَّقم الوسيط (median) هو 7. تراوحَ عددُ البثرات لدى مرضى الورديَّةِ الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم ما بين 2 – 15 بثرة. بلغ متوسِّطُ عددِ البثرات 6 ± 4.8، وكان الرَّقم الوسيط (median) هو 5. يوضِّحُ (الجدول 13) مقارنةً لمتوسِّطِ عددِ البثرات بين مجموعتي البحث.

الجدول (13): مقارنةُ متوسِّطِ عدد البثرات وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

المتغيِّر	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	t- test	P-value
عدد البثرات	8 ± 3.6	6 ± 4.8	1.527	0.134

لم يكن هنالك فرقٌ مهم إحصائيًّاً في متوسِّطِ عددِ البثراتِ بين مجموعتي البحث (P>0.05).

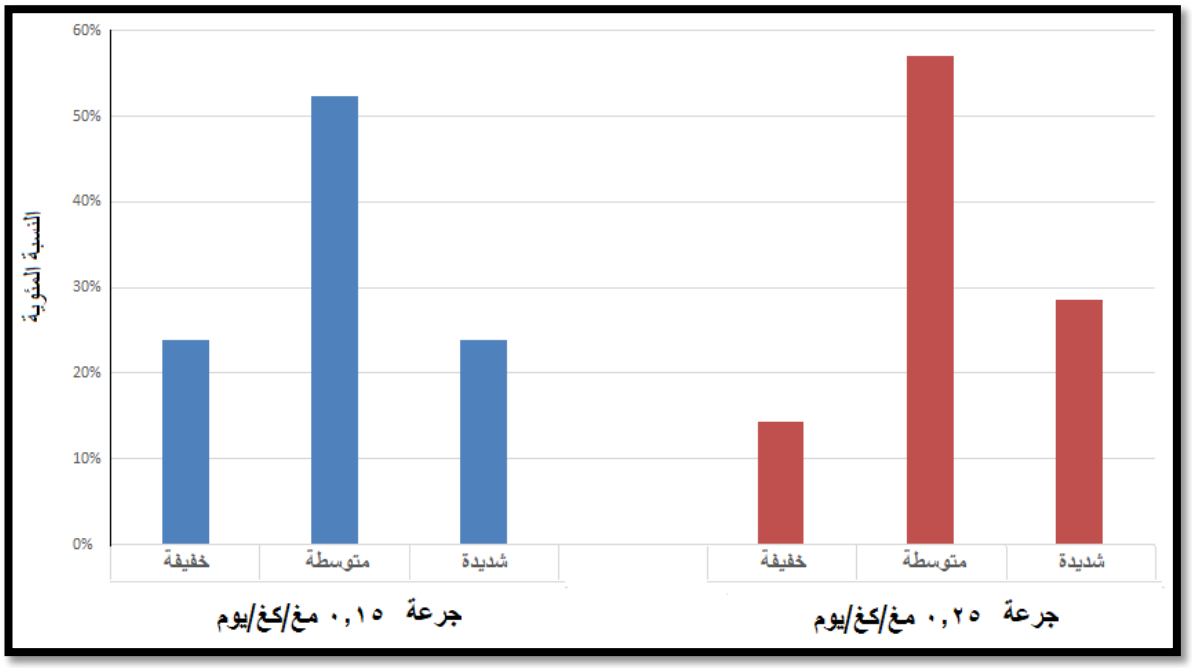
❖ شدَّةُ الحُمامى:

يوضِّحُ (الجدول 14) والشكل (19) مقارنةً لشدَّةِ الحُمامى بين مجموعتي البحث.

الجدول (14): مقارنةُ شدَّةِ الحمامى وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

شدَّةُ الحُمامى	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
خفيفة	(%14.3) 3	(%23.8) 5	0.634	0.728
متوسِّطة	(%57.1) 12	(%52.4) 11		
شديدة	(%28.6) 6	(%23.8) 5		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائيًّاً في شدَّةِ الحُمامى بين مرضى الورديَّةِ الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم والمرضى الذين تلقُّوا العلاج بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم (P>0.05).



الشكل (19): مقارنةُ شدَّةِ الحمامى وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

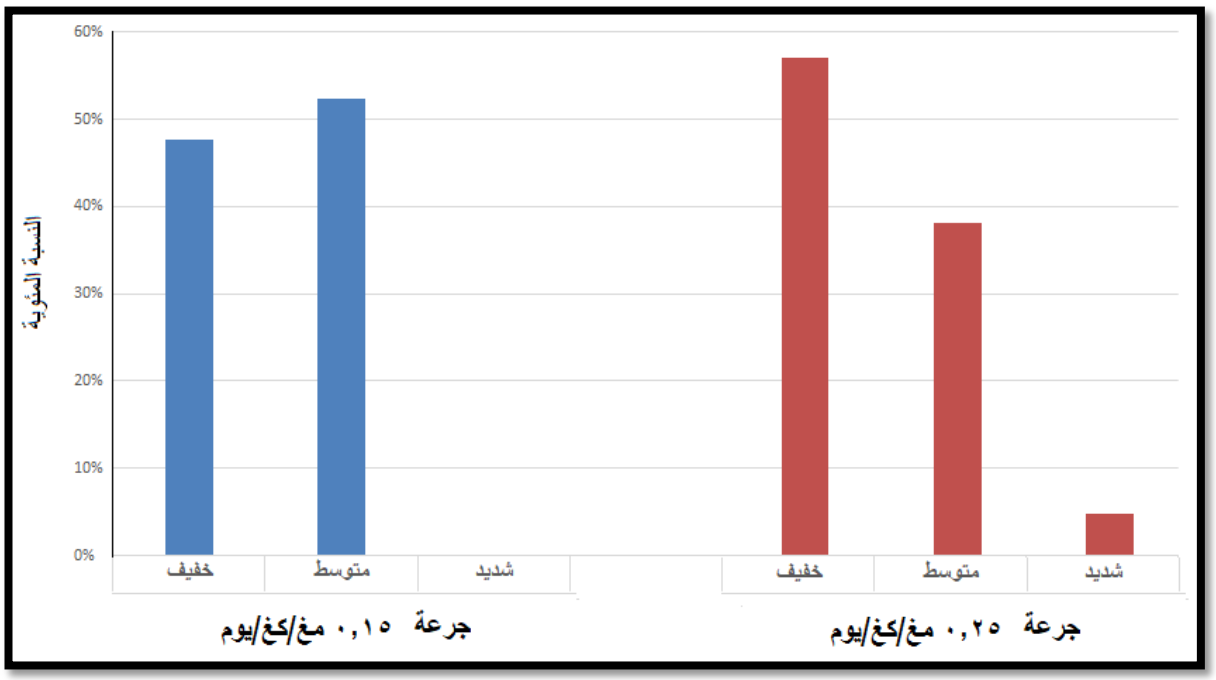
❖ توسُّعِ الشَّعريَّاتِ:

يوضِّحُ (الجدول 15) والشكلُ (20) مقارنةً لشدَّةِ توسُّعِ الشعريَّاتِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (15): مقارنةُ شدَّةِ توسُّع الشعريَّات وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

شدَّةُ توسُّعِ الشَّعريَّات	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
خفيف	(%57.1) 12	(%47.6) 10	1.656	0.436
متوسِّط	(%38.1) 8	(%52.4) 11		
شديد	(%4.8) 1	(%0) 0		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائيَّاً في شدَّةِ توسُّعِ الشعريَّاتِ بين مرضى الورديَّةِ الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم والمرضى الذين تلقُّوا العلاج بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم (P>0.05).



الشكل (20): مقارنةُ شدَّةِ توسُّع الشعريَّات وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

2-2-النتائجُ العلاجيَّةُ:

2-2-1- عددُ الحَطاطات:

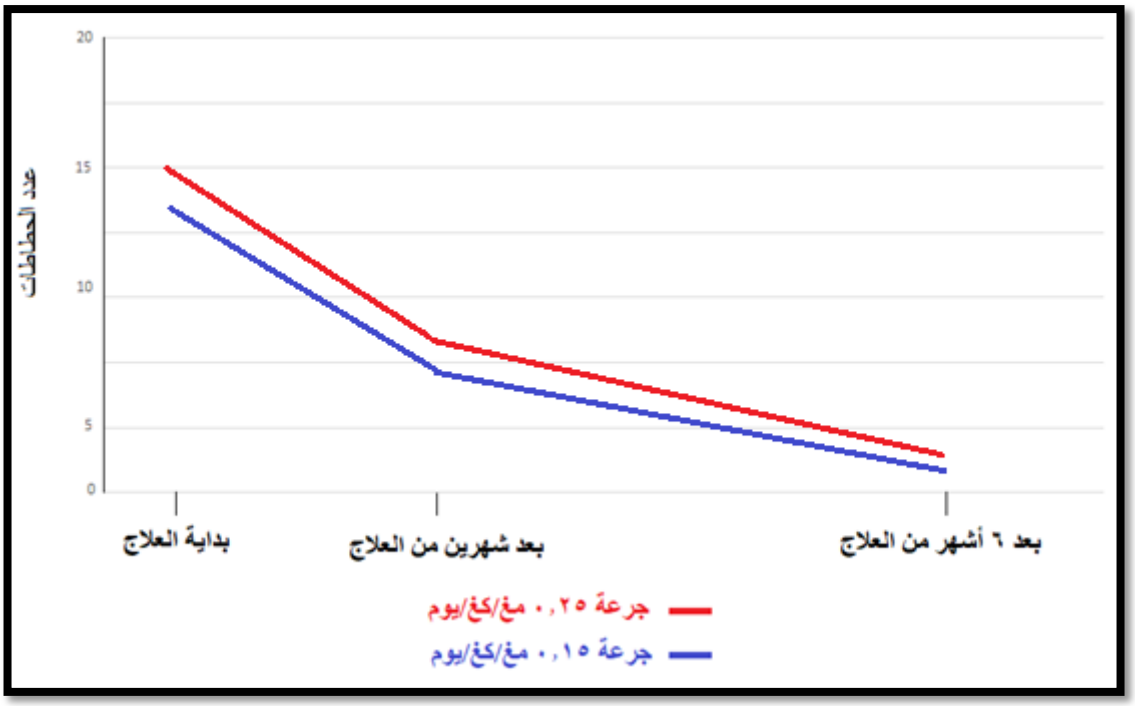
يوضِّحُ (الجدول 16) عددَ الحطاطات (الوسيط والمجال) لدى مرضى البحث وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة عندَ بدءِ العلاجِ وخلالَ أوقات المتابعةِ.

الجدول (16): مقارنةُ عدد الحطاطاتِ بين مجموعتي البحث خلالَ أوقات المتابعة

جرعة الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة		عدد الحطاطات			Mann-Whitney U	P-value
		بداية العلاج	بعد شهرين	بعد 6 أشهر		
0.25 مغ/كغ/يوم	الوسيط	15	8	3	0.834	0.432
	المجال	20 – 8	17 – 4	9 – 0		
0.15 مغ/كغ/يوم	الوسيط	13	6	2		
	المجال	20 – 5	14 – 3	10 – 0		

يُظهِرُ الجدولُ السَّابق أنَّ عددَ الحطاطاتِ في تناقصٍ منذُ بدايةِ العلاجِ في كلٍّ من جرعتي الإيزوترتينوئين المُستخدَمتين. بعدَ 6 أشهرٍ من العلاجِ، انخفض عددُ الحطاطاتِ بمقدار 85.7% لدى المرضى الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم وبمقدارِ 74% لدى المرضى الذين تلقُّوا العلاج بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم. عند مقارنةِ مقدارِ الانخفاضِ في عددِ الحطاطاتِ بين مجموعتي البحث باستخدام اختبار Mann-Whitney U، كانت القيمة التنبؤيَّة (P-value > 0.05) وبالتالي لا يوجد فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيَّةٍ في عدد الحطاطاتِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين.

أي لم يكن هنالك فرقٌ في فعاليَّةِ إنقاصِ عددِ الحطاطاتِ بين جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم وجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم من الإيزوترتينوئين الفموي كما هو موضَّحٌ في الشكل (26).



الشكل (21): عدد الحطاطاتِ خلال أوقات المتابعةِ بين مجموعتي البحث

2-2-2- عددُ البَثرات:

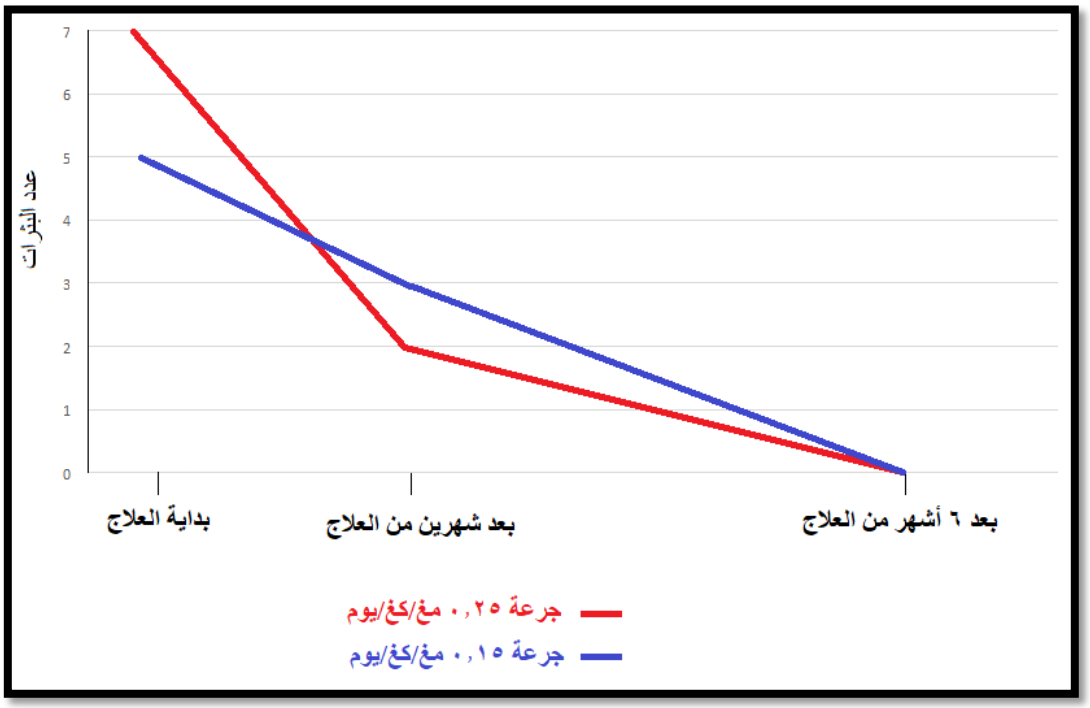
يوضِّحُ (الجدول 17) عددَ البثراتِ (الوسيط والمجال) لدى مرضى البحث وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة عندَ بدءِ العلاجِ وخلالَ أوقات المتابعةِ.

الجدول (17): مقارنةُ عدد البثراتِ بين مجموعتي البحث خلالَ أوقات المتابعة

جرعة الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَة		عدد البثرات			Mann-Whitney U	P-value
		بداية العلاج	بعد شهرين	بعد 6 أشهر		
0.25 مغ/كغ/يوم	الوسيط	7	2	0	0.229	0.712
	المجال	16 – 3	4 – 1	0 – 0		
0.15 مغ/كغ/يوم	الوسيط	5	3	0		
	المجال	15 – 2	5 – 1	0 – 0		

يُظهِرُ الجدولُ السَّابق أنَّ عددَ البثراتِ في تناقصٍ منذُ بدايةِ العلاجِ في كلٍّ من جرعتي الإيزوترتينوئين المُستخدَمتين. بعدَ 6 أشهرٍ من العلاجِ، زالت جميعُ البثراتِ لدى المرضى الذين تلقُّوا كلتا الجرعتين من الإيزوترتينوئين الفموي. عند مقارنةِ مقدارِ الانخفاضِ في عددِ البثراتِ بين مجموعتي البحث باستخدام اختبار Mann–Whitney U، كانت القيمة التنبؤيَّة (P–value > 0.05) وبالتالي لا يوجد فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيَّةٍ في عدد البثراتِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين.

أي لم يكن هنالك فرقٌ في فعاليَّةِ إنقاصِ عددِ البثراتِ بين جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم وجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم من الإيزوترتينوئين الفموي كما هو موضَّحٌ في الشكل (22).



الشكل (22): عدد البثراتِ خلال أوقات المتابعةِ بين مجموعتي البحث

2-2-3- شدَّة الحمامى:

❖ **بعد شهرين من العلاج:**

يوضِّحُ (الجدول 18) مقارنةً لشدَّة الحُمامى بين مجموعتي البحث بعدَ شهرين من العلاجِ.

الجدول (18): مقارنةُ شدَّةِ الحُمامى بعدَ شهرين من العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

شدَّةُ الحُمامى	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
غائبة	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0.472	0.924
خفيفة	9 (42.8%)	7 (33.3%)		
متوسطة	8 (38.1%)	10 (47.6%)		
شديدة	3 (14.3)	3 (14.3%)		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائيًّا في شدَّةِ الحُمامى بعد شهرين من العلاجِ بين كلتا الجرعتين من الإيزوترتينوئين الفموي (P>0.05).

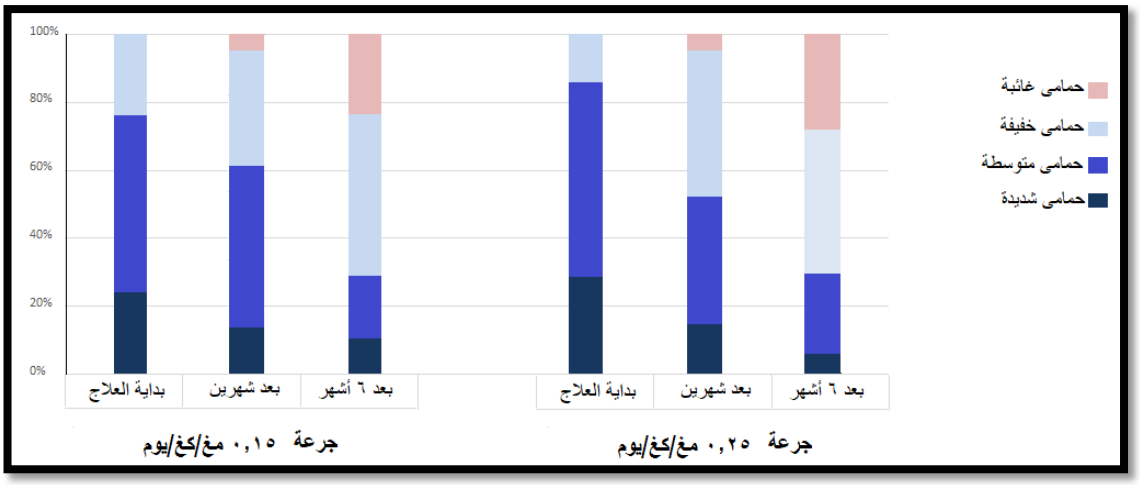
❖ **بعد 6 أشهر من العلاج:**

يوضِّحُ (الجدول 19) مقارنةً لشدَّة الحُمامى بين مجموعتي البحث بعدَ 6 أشهرٍ من العلاجِ.

الجدول (19): مقارنةُ شدَّةِ الحُمامى بعدَ 6 أشهرٍ من العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

شدَّةُ الحُمامى	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
غائبة	6 (28.6%)	5 (23.8%)	0.588	0.899
خفيفة	9 (42.8%)	10 (47.6%)		
متوسطة	5 (23.8%)	4 (19%)		
شديدة	1 (4.8%)	2 (9.5%)		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائيًّاً في شدَّةِ الحُمامى بعد 6 أشهرٍ من العلاجِ بين كلتا الجـــرعتين مـــن الإيزوترتينوئين الفموي (P>0.05). يوضِّح الشكل (23) تغيُّر شدَّةِ الحُمامى خلال مدة المتابعة لدى مجموعتي البحث.



الشكل (23): تغيُّر شدَّةِ الحُمامى خلال مدة المتابعة لدى مجموعتي البحث

2-2-4- شدَّة توسُّع الشعريات:

❖ **بعد شهرين من العلاج:**

يوضِّحُ (الجدول 20) مقارنةً لشدَّة توسُّع الشعريَّات بين مجموعتي البحث بعدَ شهرين من العلاجِ.

الجدول (20): مقارنةُ شدَّةِ توسُّع الشعريَّات بعدَ شهرين من العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

توسُّع الشَّعريَّات	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
غائب	(%4.8) 1	(%9.5) 2	1.876	0.598
خفيف	(%71.4) 15	(%61.9) 13		
متوسط	(%19) 4	(%28.6) 6		
شديد	(%4.8) 1	(%0) 0		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائيًّاً في شدَّةِ توسُّع الشَّعريَّات بعد شهرين من العلاجِ بين كلتا الجرعتين من الإيزوترتينوئين الفموي (P>0.05).

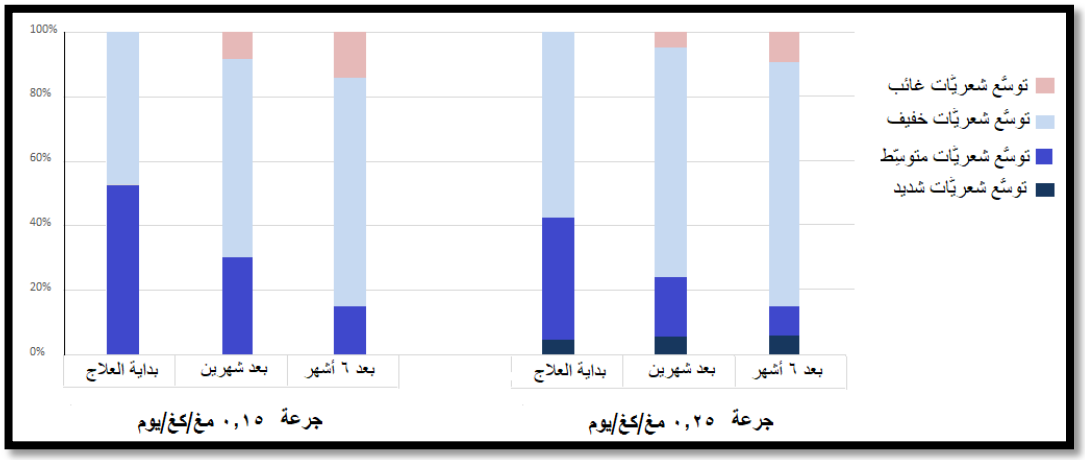
❖ **بعد 6 أشهر من العلاج:**

يوضِّحُ (الجدول 21) مقارنةً لشدَّة توسُّع الشعريَّات بين مجموعتي البحث بعدَ 6 أشهرٍ من العلاجِ.

الجدول (21): مقارنةُ شدَّةِ توسُّع الشعريَّات بعدَ 6 أشهرٍ من العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

توسُّع الشَّعريَّات	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
غائب	(%9.5) 2	(%14.3) 3	1.432	0.698
خفيف	(%76.2) 16	(%71.4) 15		
متوسط	(%9.5) 2	(%14.3) 3		
شديد	(%4.8) 1	(%0) 0		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائيًّاً في شدَّةِ توسُّع الشَّعريَّات بعد 6 أشهر من العلاجِ بين كلتا الجرعتين من الإيزوترتينوئين الفموي (P>0.05). يوضِّحُ الشكل (24) تغيُّر شدَّةِ توسُّع الشَّعريَّات خلال مدة المتابعة لدى مجموعتي البحث.



الشكل (24): تغيُّر شدَّةِ توسُّع الشَّعريَّات خلال مدة المتابعة لدى مجموعتي البحث

3-2- التَّحاليلُ المخبرية:

يوضِّحُ (الجدول 22) مقارنةً لمتوسِّطِ نتائجِ التحاليلِ المخبريَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

الجدول (22): مقارنةُ متوسِّطِ نتائجِ التحاليلِ المخبريَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

التحليل	بداية العلاج	بعد شهرين	بعد 6 أشهر	ANOVA One-way	P-value
AST (وحدة/لتر)					
0.25 مغ/كغ/يوم	8 ± 20	8.5 ± 22	7.9 ± 23	0.74	0.481
0.15 مغ/كغ/يوم	9 ± 21	9 ± 20	8.6 ± 20	0.089	0.915
ALT (وحدة/لتر)					
0.25 مغ/كغ/يوم	7.6 ± 20	8 ± 23	6.8 ± 21	0.875	0.422
0.15 مغ/كغ/يوم	8 ± 19	9.2 ± 22	9 ± 20	0.64	0.531
GGT (وحدة/لتر)					
0.25 مغ/كغ/يوم	10 ± 24	**11 ± 33**	10 ± 25	4.776	**0.012**
0.15 مغ/كغ/يوم	10 ± 19	**12.2 ± 21**	11 ± 20	0.17	0.844
بيليروبين كلي (مغ/دل)					
0.25 مغ/كغ/يوم	0.19 ± 0.52	0.19 ± 0.46	0.21 ± 0.49	0.488	0.617
0.15 مغ/كغ/يوم	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.53	± 0.53	0.168	0.846
			0.18		
كوليسترول كلي (مغ/دل)					
0.25 مغ/كغ/يوم	24 ± 166	28 ± 167	**26 ± 184**	3.167	**0.049**
0.15 مغ/كغ/يوم	25 ± 162	27 ± 160	**25 ± 161**	0.032	0.969
LDL (مغ/دل)					
0.25 مغ/كغ/يوم	28 ± 109	27 ± 110	**30 ± 129**	3.316	**0.043**
0.15 مغ/كغ/يوم	22 ± 100	24 ± 103	**22 ± 99**	0.177	0.838
HDL (مغ/دل)					
0.25 مغ/كغ/يوم	18 ± 47	13 ± 45	12 ± 42	0.626	0.538
0.15 مغ/كغ/يوم	19 ± 46	10 ± 44	11 ± 45	0.108	0.898
شحوم ثلاثيَّة (مغ/دل)					
0.25 مغ/كغ/يوم	26 ± 115	**30 ± 135**	23 ± 114	4.2	**0.02**
0.15 مغ/كغ/يوم	25 ± 103	**25 ± 99**	22 ± 103	0.194	0.824

بعدَ شهرينِ من العلاجِ بالإيزوترتينوئين الفموي، وُجِدَ فرقٌ مهم إحصائيًّاً في متوسِّط غامَّا غلوتاميل ترانسفيراز (GGT) والشُّحومِ الثلاثيَّةِ. كان كلٌّ من GGT والشُّحومِ الثلاثيَّةِ أعلى لدى المرضى الذين تلقوا جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم مقارنةً بالمرضى الذين تلقوا 0.15 مغ/كغ/يوم (33 ± 11 وحدة/ل مقابل 21 ± 12.2 وحدة/ل)، (**135 ± 30** مغ/دل مقابل **99 ± 25** مغ/دل) على الترتيب. بعدَ 6 أشهرٍ من العلاج، لوحظت زيادةٌ مهمة إحصائيًّاً في الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) لدى المرضى الذين تلقوا جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم مقارنةً بالمرضى الذين تلقوا 0.15 مغ/كغ/يوم. على الرُّغمِ من وجودِ فروقٍ ذاتِ دلالةٍ إحصائيَّةٍ في بعضِ المتغيِّراتِ المخبريَّةِ، مع وجودِ قيمٍ أعلى لدى المرضى الذين تلقوا جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم، إلَّا أنَّ هذهِ الزِّيادةَ في المستوياتِ لم تكن مهمَّةً سريريًّاً ولم تستدعِ إيقافَ العلاجِ في أيٍّ من المجموعتين.

4-2-التَّأثيراتُ الجانبيَّةُ:

بعد شهرينِ من العلاجِ بالإيزوترتينوئين الفموي، اختبرَ 17 مريضاً (40.5%) تأثيراتٍ جابيَّةٍ (في بعضِ الأحيانِ عانى المريضُ من أكثرِ من تأثيرٍ جانبي واحدٍ)، وكان أشيعها هو جفافُ الجلدِ، يليهِ الألمُ البطني، وأخيراً التهابُ الشَّفةِ. بعد 6 أشهرٍ من العلاجِ، وُجِدت التأثيراتُ الجانبيَّةُ لدى 5 مرضى (11.9%). يوضِّحُ (الجدول 23) مقارنةً لنتائجِ الاستجابةِ على العلاجِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (23): مقارنةُ حدوثِ التأثيراتِ الجانبيَّةِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

التأثيرات الجانبيَّة	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
جفافُ الجلدِ				
بعد شهرين	5 (%23.8)	6 (%28.6)	0.123	0.725
بعد 6 أشهر	2 (%9.5)	1 (%4.7)	0.359	0.549
ألمُ البطنِ				
بعد شهرين	3 (%14.3)	2 (%9.5)	0.227	0.633
بعد 6 أشهر	1 (%4.7)	0 (%0)	1.024	0.311
التهابُ الشَّفة				
بعد شهرين	4 (%19)	2 (%9.5)	0.778	0.377
بعد 6 أشهر	1 (%4.7)	0 (%0)	1.024	0.311

أظهرَ التحليلُ الإحصائيُّ أنه لا توجد فروقٍ مهمة إحصائيَّاً في معدَّلاتِ حدوثِ التأثيراتِ الجانبيَّةِ بين مجموعتي البحث سواءً بعد شهرين من العلاج أو بعد 6 أشهرٍ (P>0.05).

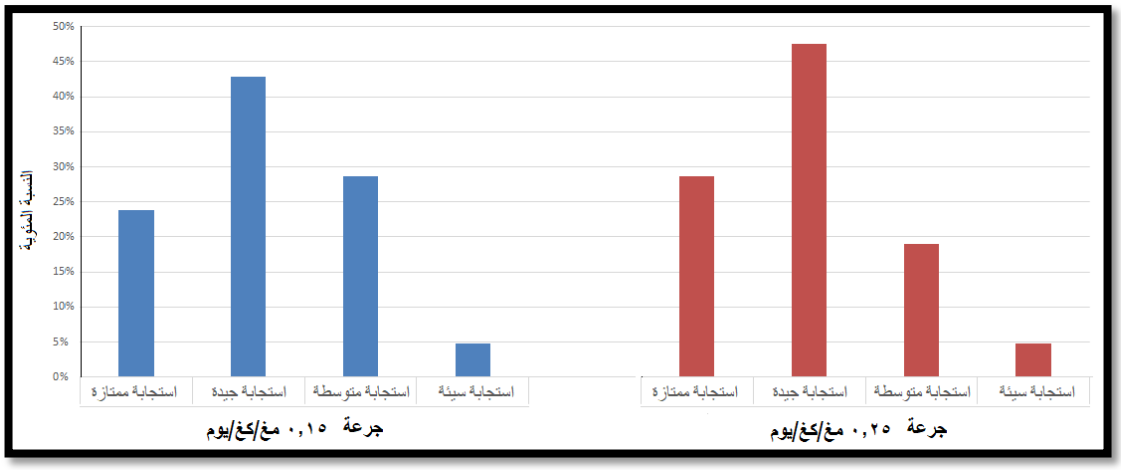
5-2-تقييمُ الاستجابةِ على العلاجِ:

بعدَ 6 أشهرٍ من علاجِ مرضى الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ بالإيزوترتينوئين الفموي، كانت نتيجةُ الاستجابةِ ممتازةً (زوالُ الآفاتِ كلها) لدى 26.2% (42/11)، كانت الاستجابةُ جيِّدةً (تحسُّنٌ في 3 متغيِّراتٍ على الأقل) لدى 45.2% (42/19)، كانت الاستجابةُ متوسِّطةً (تحسُّنٌ في متغيِّرين على الأقل) لدى 23.8% (42/10)، في حين كانت الاستجابةُ سيئةً (لم تتحسن الآفات بعد العلاجِ) لدى مريضين (4.8%). يوضِّحُ (الجدول 24) والشَّكلُ (25) مقارنةً لنتائجِ الاستجابةِ على العلاجِ بين مجموعتي البحث.

الجدول (24): مقارنةُ نتائجِ الاستجابةِ على العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

الاستجابة على العلاج	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
ممتازة	(%28.6) 6	(%23.8) 5	0.544	0.909
جيدة	(%47.6) 10	(%42.8) 9		
متوسطة	(%19) 4	(%28.6) 6		
سيئة	(%4.8) 1	(%4.8) 1		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائيَّاً في معدَّلِ استجابةِ الورديَّةِ بعد 6 أشهرٍ من العلاجِ بين كلتي الجرعتين من الإيزوترتينوئين الفموي (P>0.05).



الشكل (25): نتائجُ الاستجابةِ على العلاجِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

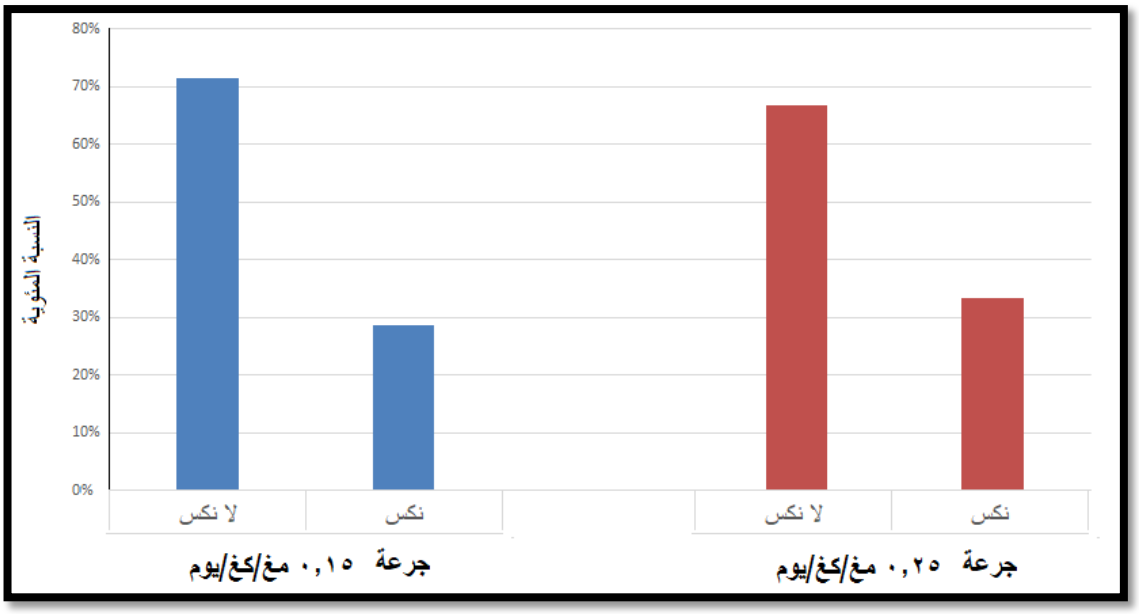
6-2-تقييمُ النَّكسِ بعد 9 أشهرٍ من بدءِ العلاج:

توبع المرضى بعدَ 3 أشهرٍ من انتهاء العلاج (9 أشهرٍ من بدايةِ العلاجِ). عرف النَّكسِ على أنَّهُ وجودُ عددٍ أكبرَ من الآفاتِ الالتهابيَّةِ (الحطاطاتِ أو البثرات) مقارنةً بالشهر 6 من العلاج. اختبرَ 7 مرضى (33.3%) ممَّن تلقوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم نكساً مقارنةً بـــ 6 مرضى (28.6%) ممَّن تلقوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم. يوضِّحُ (الجدول 25) والشَّكلُ (26) مقارنةً لحدوثِ النكس بين مجموعتي البحث.

الجدول (25): مقارنةُ حدوثِ النَّكسِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

النَّكس	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	X^2- test	P-value
يوجد نكس	7 (33.3%)	6 (28.6%)	0.111	0.739
لا يوجد نكس	14 (66.7%)	15 (71.4%)		

لم يكن هنالكَ فرقٌ مهم إحصائيًّا في معدَّلِ حدوث النَّكس بعد 9 أشهرٍ من العلاجِ بين كلتا الجرعتين من الإيزوترتينوئين الفموي (P>0.05).



الشكل (26): حدوثُ النَّكسِ وفقاً لجرعةِ الإيزوترتينوئين الفموي المُستخدَمَةِ

الفصلُ الثَّالثُ: المناقشةُ والمقارنةُ بالدِّراساتِ العالميَّةِ

كان الهدفُ من هذهِ الدِّراسةِ هو المقارنةُ بين جرعتين منخفضتين من الإيزوترتينوئين الفموي لعلاجِ الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ في الفعاليَّةِ والأمان. شمل البحث 42 مريضاً تمَّ تعيينهم عشوائياً إلى مجموعتين، تكوَّنت كلُّ مجموعةٍ من 21 مريضاً. تلقَّت إحدى المجموعتين الإيزوترتينوئين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم والأخرى جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم. كانت المجموعتانِ متوافقتين في التركيبِ الجنسي والعمري وشدَّةِ الورديَّةِ عندَ بدايةِ العلاجِ.

تكمنُ أهميَّةُ هذهِ الدِّراسةِ في أنَّها أظهرت عدمَ وجودِ فرقٍ مهم إحصائيَّاً بين إعطاء الإيزوترتينوئين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم أو بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم من ناحيةِ الفعاليَّةِ والأمانِ لعلاجِ الورديَّةِ. في دراستنا، حقَّقَ كلا النِّظامين العلاجيَّين من الإيزوترتينوئين مُنخفضِ الجرعةِ تحسُّناً في الورديَّةِ وانخفاضاً في عدد الحطاطات والبثرات، وكذلكَ تحسُّناً في الحمامى وتوسِّعِ الشعريَّات. كانت النتائج متشابهة في التَّأثرات الجانبيَّةِ ومعدَّلِ النَّكسِ بين كلتا المجموعتين العلاجيتين.

في أحدثِ مراجعةٍ منهجيَّةٍ لعلاجِ الورديَّةِ أجراها Zuuren ورفاقهِ عام 2015 [53]، اشتمل 106 دراساتٍ بما مجموعهُ 13631 مريضاً. استنتجَ المؤلِّفون أنَّ الجرعاتِ المُنخفضةَ من الإيزوترتينوئين الفموي أكثرُ فعاليَّة من دوكسيسيكلين بجرعات 50–100 مغ/يوم لعلاج الورديَّةِ في تقييمِ كلٍّ من المرضى والأطبَّاءِ.

أُجريَت الدِّراسةُ المُحكَمةُ المُعشَّاةُ الأولى لإثباتِ فعاليَّةِ الجرعاتِ المنخفضةِ من الإيزوترتينوئين في علاجِ الورديَّةِ من قبَلِ Gollnick ورفاقهِ في ألمانيا عام 2010 [70]. شملت تلكَ الدراسةُ 573 مريضاً مصاباً بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ ممَّن عولجوا في 35 مركزاً طبيَّاً لمدَّةِ 12 أسبوعاً. تلقَّى المرضى في الذراعِ الأوَّل من الدِّراسةِ الإيزوترتينوئين الفموي بأحدِ الجرعاتِ التاليةِ (0.1 مغ/كغ/يوم، 0.3 مغ/كغ/يوم، 0.5 مغ/كغ/يوم)، تلقَّى المرضى في الذراعِ الثاني دوكسيسيكلين بجرعة 100 مغ/يوم لمدَّةِ أسبوعين ثمَّ 50 مغ/يوم، وتلقَّى المرضى في الذراعِ الثالثِ الدواء الغفل. أظهرَ الإيزوترتينوئين بجرعة 0.3 مغ/كغ من وزن الجسم أنَّهُ يتفوَّقُ على الدواء الغفل ويكافئُ دوكسيسيكلين في تحقيقِ انخفاضٍ قدرهُ 90% في الآفات الالتهابية. قامَ الباحثونُ بتشخيصِ هوادةٍ كاملةٍ لدى 24% وتحسُّنٍ ملحوظٍ لدى 57% من المرضى الذين عولجوا بالإيزوترتينوئين، مقابلَ تشخيصِ هوادةٍ كاملةٍ في 14% وتحسُّنٍ ملحوظٍ في 55% من المرضى الذين عولجوا

بدوكسيسيكلين. كما أظهرت الدراسةُ أنَّ الإيزوترتينوئين بجرعة 0.3 مغ/كغ أكثر أماناً منه بجرعة 0.5 مغ/كغ، التي تسبِّبُ المزيدَ من التهابِ الجلد كأثرٍ جانبي. خلصت الدراسةُ إلى أنَّ الإيزوترتينوئين بجرعة 0.3 مغ/كغ هو خيارٌ علاجيٌّ فعَّالٌ وجيِّدُ التَّحملُ لعلاجِ الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ، وبالتَّالي يمكنُ استخدامهُ بنجاحٍ بديلاً للعلاجِ بالصَّادَّاتِ الحيويَّةِ الفمويَّةِ [70].

كانت هذه النتائجُ مُماثلةً لتلكَ التي أبلغت عنها دراسةُ Sbidian ورفاقهِ في فرنسا عام 2016 [71]، وهي دراسةٌ مُحكَمةٌ مُعشَّاةٌ متعدِّدةُ المراكزِ أُجريَت على 156 من المرضى المُصابين بالورديَّةِ صعبةِ العلاجِ. تلقَّى المرضى في الذراعِ الأوَّلِ من الدراسةِ الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ، وتلقَّى المرضى في الذراعِ الثاني الدواء الغفل. قييم المرضى بعد 4 أشهرٍ. حقَّقَ 57.4% من المرضى المُعالجين بالإيزوترتينوئين منخفضِ الجرعةِ معدَّلَ تحسُّنٍ قدرهُ 90% في عدد الحطاطاتِ والبثراتِ مقارنةً بـ 10.4% من مجموعةِ الدواء الغفل. تحسنَّت نوعيَّةُ الحياةِ تحسناً ملحوظاً بالنَّسبةِ للمرضى المُعالجين بالإيزوترتينوئين مقارنةً بمجموعةِ الدواء الغفل. لم تختلف النسبُ المئويَّةُ للآثارِ الجانبيَّةِ السلبيَّةِ بين المجموعتين. خلصت تلكَ الدِّراسةُ إلى أنَّ الجرعاتِ المُنخفضةَ من الإيزوترتينوئين هي خيارٌ علاجيٌّ فعَّالٌ للورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ صعبةِ العلاجِ، وأوصى الباحثونُ بضرورةِ إجراءِ دراساتٍ أخرى عن أخفضِ جرعَةٍ فعَّالةٍ من الإيزوترتينوئين للحفاظ على هذه الهوادةِ [71].

أجرى Rademaker في نيوزيلاندا عام 2018 دراسةً بأثرٍ راجعٍ شملت 52 مريضاً مُصاباً بالورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ ممَّن عولجوا بالإيزوترتينوئين [80]. تلقَّى 29% من المرضى الدَّواءَ بجرعة ≥ 0.1 مغ/كغ/يوم، تلقَّى 46% الدَّواءَ بجرعةِ 0.11 –0.25 مغ/كغ/يوم، وتلقَّى 10% الدَّواءَ بجرعةِ < 0.5 مغ/كغ/يوم. بعدَ متابعةٍ متوسِّطها 57 أسبوعاً، زالت الورديَّةُ أو استجابت استجابة ممتازة لدى 91% من المرضى. حدثت الآثار الجانبيَّةُ لدى 44% من المرضى وكان أشيعها التهابُ الشَّفةِ. خلصت الدراسةُ إلى أنَّ الجرعةَ المُنخفضةَ جدَّاً من الإيزوترتينوئين هي علاجٌ فعَّالٌ للورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ ويمكنُ تحمُّلها جيِّداً [80].

في دراسةِ Santa Cruz ورفاقهِ في المكسيك عام 2020، وهي تجربةٌ سريريَّةٌ معشَّاةٌ شملت 68 مريضاً يعانون من الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ المتوسِّطةِ إلى الشَّديدةِ [81]. تلقَّى المرضى في الذراعِ الأوَّلِ من الدراسةِ الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 20 مغ/يوم، وتلقَّى المرضى في الذراعِ الثاني الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 10 مغ/يوم لمدَّة 12 أسبوعاً. كانت متغيِّراتُ الاستجابةِ هي

عددُ الآفاتِ، مستوى الحُمامى، والميلانين عند بدايةِ العلاجِ، بعدَ 8 أسابيع، وبعدَ 12 أسبوعاً. قيس التغيُّرِ في نوعيَّةِ الحياةِ في الأسبوع 12 والتأثيرات الجانبيَّةِ. قييم النكسُ بعدَ 24 أسبوعاً. وجدت الدِّراسةُ أنَّ الانخفاضَ في عددِ الآفاتِ (الحطاطاتِ والبثراتِ) متشابهٌ في كلتا المجموعتين، وكذلكَ التأثيراتُ الجانبيَّةُ. تحسَّنت نوعيَّةُ الحياةِ في كلتا المجموعتين، وكذلك مستوى الحمامي. كان مستوى الميلانين عندَ نهاية العلاجِ في المجموعة التي تلقَّت 20 مغ/يوم من الإيزوترتينوئين أقلَّ. خلصت الدَّراسةُ إلى أنَّ فعاليَّةَ كلٍّ من جرعتي الإيزوترتينوئين وسلامتها متشابهةٌ، وأوصوا باستخدام الإيزوترتينوئين بجرعةِ 10 مغ/يوم للمرضى الذين يعانون من الورديَّةِ الحطاطيَّةِ البثريَّةِ المتوسِّطةِ إلى الشّديدةِ [81]. يوضِّحُ (الجدول 26) مقارنةً بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّة.

الجدول (26): مقارنةً بين نتائجِ دراستنا ونتائجِ بعضِ الدراساتِ العالميَّة

المتغير	دراستنا	Gollnick [70]	Rademaker [80]	Santa Cruz [81]
زمان الدراسة	2022	2010	2018	2020
مكان الدراسة	سوريا	ألمانيا	نيوزيلاندا	المكسيك
العينة	42 مريض وردية حطاطية بثرية خفيفة إلى متوسطة	573 مريض وردية حطاطية بثرية	52 مريض وردية حطاطية بثرية خفيفة إلى متوسطة	68 مريض وردية حطاطية بثرية متوسِّطة إلى شديدة
جرعات إيزوترتينوئين المستخدمة	0.25 مغ/كغ/يوم و 0.15 مغ/كغ/يوم	0.1 مغ/كغ/يوم و 0.3 مغ/كغ/يوم و 0.5 مغ/كغ/يوم	≥ 0.1 مغ/كغ/يوم و 0.11 – 0.25 مغ/كغ/يوم و > 0.5 مغ/كغ/يوم	20 مغ/يوم و 10 مغ/يوم
الفعالية	كان الانخفاضُ في عددِ الحطاطاتِ والبثراتِ متشابهاً في كلتي	أظهرَ الإيزوترتينوئين بجرعة 0.3مغ/كغ/يوم أنَّهُ يتفوَّقُ على الدواء الغفل ويكافئُ	كان التحسُّن موجوداً في جميعِ الجرعاتِ	كان الانخفاضُ في عددِ الآفاتِ (الحطاطاتِ والبثرات) متشابهاً في كلتا المجموعتين.

	المجموعتين. تحسَّنت الحمامى وتوسُّع الشَّعريَّات في كلتا المجموعتين	دوكسيسيكلين في تحقيق انخفاضٍ مدة 90% في الآفات الالتهابية		تحسَّنت نوعيَّةُ الحياةِ في كلتا المجموعتين، وكذلك مستوى الحمامى
الأمان	كانت التأثيراتُ الجانبيَّةُ متشابهةً في كلتا المجموعتين	الإيزوترتينوئين بجرعة 0.3 مغ/كغ أكثر أماناً منه بجرعة 0.5 مغ/كغ، والتي تسبِّبُ المزيدَ من التهابِ الجلد كأثرٍ جانبي	حدثت التأثيراتُ الجانبيَّةُ لدى 44% من المرضى وكان أشيعها التهابُ الشَّفةِ. كانت التأثيراتُ الجانبيَّةُ أشيع لدى الذين تلقوا جرعة > 0.5 مغ/كغ/يوم	كانت التأثيراتُ الجانبيَّةُ متشابهةً في كلتا المجموعتين

منَ المُثيرِ للاهتمامِ التكهُّنُ بكيفيَّةِ تحسينِ الإيزوترتينوئين للورديَّةِ. إنَّ مُسبِّباتِ هذا المرضِ معقَّدةٌ وغيرُ مفهومةٍ تماماً [11]. يُفتَرضُ حالياً أنَّ عديدَ من المُحرِّضاتِ الفيزيائيَّةِ الكيميائيَّةِ مثلَ الحرارةِ، الأشعَّةِ فوق البنفسجيَّةِ، أو التَّوابلِ تُحفِّزُ استجاباتٍ عصبيَّةً تقودُ إلى توسُّعِ الأوعيَةِ (التَّوهُّجِ) وأعراضِ البشرةِ الحسَّاسةِ. ينظِّمُ هذا بدورهِ الجهازَ المناعيَّ الفطريَّ من خلال المُستَقبِلِ (troll–like receptor 2)، الذي يتسبَّبُ في إطلاقِ kallikrein 5 من الخلايا الكيراتينيَّةِ في البشرةِ. هذا الإنزيمُ مسؤولٌ عن تنشيطِ ببتيدِ cathelicidin إلى شكلهِ المنشِّط للالتهاب (إنترلوكين 37)، ممَّا يقودُ إلى تفاقم الالتهاب الجلدي وتوسُّعِ الأوعيةِ [12] [13].

يقلِّلُ الإيزوترتينوئين من حجمِ الغددِ الزَّهميَّةِ عن طريقِ تقليلِ تكاثُرِ الخلايا الزَّهميَّةِ القاعديَّةِ، تثبيطِ إنتاجِ الزَّهمِ ومنعِ تمايُزِ الخلايا الزهميَّةِ. هناكَ حاجةٌ لجرعاتٍ صغيرةٍ فقط: في دراسةٍ أجراها Geissler ورفاقهِ عام 2003 على 11 مريضاً عولجوا لمدَّةِ 6 أشهرٍ باستخدام الإيزوترتينوئين الفموي بثلاثِ جرعاتٍ مختلفةٍ هي: 5 مغ/يوم، 2.5 مغ/يوم، أو 2.5 مغ ثلاث مرات أسبوعيًّا، انخفضَ حجمُ الغددِ الزهميَّةِ بنسبة 51% وإنتاجُ الزَّهمِ بنسبة 64% [82].

سريريًّا، ثبُتَ أنَّ الجرعاتِ المُنخفضةَ جدًّا من الإيزوترتينوئين الفموي (5 مغ/يوم) فعَّالةٌ جدًّا في السَّيطرةِ على العُدِّ الشَّائعِ المُعنَّدِ لدى البالغين [83]. في حين أنَّ تثبيطَ الزَّهم أمرٌ بالغُ الأهميَّةِ في العُدِّ الشَّائعِ، فمن المُحتمَلِ أن التَّغيير في تكوين الأحماض الدهنية للزهم/الجلد يكون أكثر أهميَّةً في

الورديَّةِ. وقد أظهرت الدراسات أنَّها تتغيَّرُ في الورديَّةِ وقد تسهمُ في الالتهاب [84]. تُحدِثُ الجرعةُ المُنخفضَةُ من الإيزوترتينوئين تحوُّلاً في الأجزاءِ الشحميَّةِ المنحرفةِ عن الطبيعي: سيطرةُ الشُّحومِ الثلاثيَّةِ، يليها السكوالين (squalenes) والأحماض الدَّهنيَّةِ الحُرَّةِ، ممَّا يُعيدُ الاستجابةَ المناعيَّةَ الفطريَّةَ المُفرطةَ المتواسطةَ بـ troll–like receptor 2 إلى الطَّبيعي [85]. فضلاً عن قدرتَهِ على تقليلِ حجمِ الغُددِ الزَّهميَّةِ وتقليلِ إنتاجِ الزَّهم أظهرَ الإيزوترتينوئين الفموي أنَّهُ يملكُ خصائصَ مضادَّةٍ للالتهاب، وبالتَّالي قد يكونُ فعَّالاً في عديٍ من الأمراضِ الجلديَّةِ الالتهابيَّةِ. يُظهرُ الإيزوترتينوئين أيضاً خصائصَ معدِّلةٍ للمناعةِ قد تكون متآزرةً مع تلك الخاصَّةِ بإنترلوكين–2 (IL–2) أو إنترفيرون–ألفا (IFN–α) وقد وُجِدَ أنَّهُ فعَّالٌ في العلاجِ المُركَّبِ للاضطرابات، مثل الثؤلول المؤنَّف (condyloma acuminata). ملاحظةٌ مهمَّةٌ أخرى حولَ الإيزوترتينوئين، هي نشاطُهُ المُضادُّ للأورامِ، خاصَّةً مع التنشؤاتِ الظَّهاريَّةِ للخلايا الحرشفية، الذي أثبت من خلالِ قدرةِ الإيزوترتينوئين على تقليلِ الأورامِ وانقاصِ تطوُّرِ سرطانِ الجلدِ غير الميلانيني، خاصَّةً في المرضى مثبطي المناعةِ [68]. فضلاً عن ذلكَ، قد يحسِّنُ الإيزوترتينوئين أيضاً الحُمَامى والتَوهُّج في الورديَّةِ من خلال آثارهِ المُضادَّةِ لتولُّدِ الأوعيةِ.

على الرغم من استخدام الإيزوترتينوئين للورديَّةِ منذ عام 1981، إلا أنه لا يزال مقصوراً على المرضِ الشَّديدِ وغالباً ما يكونُ بدونِ تصريحِ (off–label)، ويرجعُ ذلكَ إلى حدٍّ كبيرٍ إلى المَخاوفِ المُتعلِّقةِ باحتماليَّةِ حدوثِ تأثيراتٍ جانبيَّةٍ ضارَّةٍ. هذا ليس مفاجئاً عند استخدامِ الأنظمةِ التَّقليديَّةِ عاليةِ الجرعاتِ المُضادَّةِ للعدِّ الشَّائعِ (0.5–1 مغ/كغ/يوم) فيعاني جميعُ المرضى تقريباً من آثارٍ جانبيَّةٍ جلديَّةٍ مُخاطيَّةٍ كبيرةٍ [86].

تترافقُ الجرعات الأقلُّ (5–20 مغ/يوم، بغضِّ النَّظرِ عن وزنِ الجسمِ) بتأثيراتٍ جانبيَّةٍ سلبيَّةٍ أقلَّ بكثيرٍ [87]. ربَّما حانَ الوقتُ لتحوُّلٍ نموذجيٍّ والتفكيرِ في استخدام الإيزوترتينوئينِ بجرعاتٍ أقلَّ. للأسف، لم تحدد بعد جرعةٍ آمنةٍ من الإيزوترتينوئين فيما يتعلَّقُ بالتأثيرِ الماسخِ.

إنَّ التكلفةَ هي حساب مهمٌّ في تدبيرِ الاضطِّراباتِ المُزمنةِ مثلَ الورديَّةِ. في تحليل من 2009 [88]، تراوحت تكلفةُ العلاجِ، بما في ذلك زيارات العياداتِ، من 205.40 دولاراً أمريكيَّاً إلى 296.75 دولاراً للأدويةِ الموضعيَّةِ، وما بين 150.80 دولاراً إلى 2658.20 دولاراً للأدويةِ الجهازيَّةِ. قُدِّرت تكلفةُ 40 مغ/يوم من الإيزوترتينوئين لمدَّةِ 15 أسبوعاً بمبلغ 2658.20 دولاراً، في حين قُدِّرت تكلفةُ 10 مغ/يوم بمبلغ 284.81 دولاراً فقط.

الفصلُ الرابعُ: الخلاصةُ، المحدِّداتُ، والتَّوصياتُ

4-1-الخلاصة:

- بعد 6 أشهرٍ من العلاجِ، انخفض عددُ الحطاطاتِ بمقدار 85.7% لدى المرضى الذين تلقُّوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعةِ 0.25 مغ/كغ/يوم وبمقدارِ 74% لدى المرضى الذين تلقُّوا العلاج بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم دونَ فرقٍ مهم إحصائياً بين المجموعتين، وزالت جميعُ البثراتِ لدى المرضى.
- استطاعت كلتا الجرعتين أن تحسِّنَ من شدَّةِ الحُمامى وتوسُّعِ الشَّعريَّاتِ دونَ فرقٍ مهم إحصائيَّاً بينهما.
- لوحظت زيادةٌ في غامَّا غلوتاميل ترانسفيراز (GGT)، الشحومِ الثلاثيَّةِ، الكوليسترول الكلي، وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) في المرضى الذين تلقُّوا جرعةَ 0.25 مغ/كغ/يوم، على الرُّغمِ من أنَّ الفروق كانت ذاتَ دلالةٍ إحصائيَّةٍ، إلا أنَّها لم تكن مهمَّةً سريريَّاً ولم تستدعِ إيقافَ العلاجِ في أيٍّ من المجموعتين.
- بعدَ شهرين من العلاج بالإيزوترتينوئين، عانى 17 مريضاً (40.5%) من آثارٍ جانبيَّةٍ، كان أكثرُها شيوعاً جفافُ الجلدِ، يليهِ الألمُ في البطنِ والتهابُ الشِّفةِ. مع ذلكَ، لم يكن هناكَ فرقٌ كبيرٌ في معدَّلِ التأثيراتِ السَّلبيَّةِ بين المجموعتين.
- اختبرَ 33.3% ممَّن تلقوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم نكساً مقارنةً بـ 28.6% ممَّن تلقوا الإيزوترتينوئين الفموي بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم دون فرقٍ مهم إحصائيَّاً.
- وبالتالي يمكنُ الاستنتاجُ أنَّ فعاليَّةَ كلتا الجرعتين المنخفضتين من الإيزوترتينوئين وسلامتها متشابهةٌ.

4-2- المحددات:

من محدِّدات هذهِ الدراسة هو العددُ القليلُ نسبياً من المرضى المشمولين في البحث. كذلكَ، لم تتطرَّق الدراسة للتغيُّر الحاصلِ في نوعيَّةِ الحياة حسب الجرعة الدوائية المستخدمة.

3-4-التوصيات:

- انطلاقاً من هذهِ النَّتائجِ التي توصَّلنا إليها، يمكنُ اقتراحُ استخدامِ الإيزوترتينوئين بجرعةِ 0.15 مغ/كغ/يوم للمرضى الذين يعانون من الورديَّةِ الحَطاطيَّةِ البثريَّةِ الخفيفةِ إلى المتوسِّطةِ.
- إجراء هذه الدراسة على عدد أكبر من المرضى من أجل تعميم النتائج .
- نوصي بإجراءِ دراساتٍ في المستقبلِ حول أثر الجرعاتِ المنخفضةِ من الإيزوترتينوئين في تحسينِ نوعيَّةِ الحياةِ لدى مرضى الورديَّةِ، وكذلكَ دراساتٍ متعلِّقةٍ بالكلفةِ الماديَّةِ.

المراجع

1. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May. 72 (5):749-58; quiz 759-60.
2. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jan. 78 (1):148-155.
3. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al. Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May. 72 (5):761-70; quiz 771-2.
4. van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev 2011; :CD003262.
5. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, et al. Rosacea - global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25:188.
6. Buddenkotte J, Steinhoff M. Recent advances in understanding and managing rosacea. *F1000Res*. 2018. 7.
7. Abram K, Silm H, Maaroos HI, et al. Risk factors associated with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:565.
8. Chamaillard M, Mortemousque B, Boralevi F, et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. Arch Dermatol 2008; 144:167.
9. Li S, Cho E, Drucker AM, et al. Obesity and risk for incident rosacea in US women. J Am Acad Dermatol 2017; 77:1083.
10. Li S, Cho E, Drucker AM, et al. Cigarette Smoking and Risk of Incident Rosacea in Women. Am J Epidemiol 2017; 186:38.
11. Mc Aleer MA, Lacey N, Powell FC. The pathophysiology of rosacea. G Ital Dermatol Venereol 2009; 144:663.
12. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. J Dermatol Sci 2009; 55:77.
13. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 2007; 13:975.
14. Zhao YE, Wu LP, Peng Y, et al. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. Arch Dermatol 2010; 146:896.
15. Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, et al. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. Br J Dermatol 2007; 157:474.
16. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. J Am Acad Dermatol 2013; 69:S27.
17. Jørgensen AR, Egeberg A, Gideonsson R, et al. Rosacea is associated with Helicobacter pylori: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:2010.
18. Longuet-Perret I, Schmitt D, Viac J. Tumour necrosis factor-alpha is involved in the contrasting effects of ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation on the

release by normal human keratinocytes of vascular permeability factor. Br J Dermatol 1998; 138:221.
19. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 2004; 51:327.
20. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, et al. Clinical evaluation of 168 korean patients with rosacea: the sun exposure correlates with the erythematotelangiectatic subtype. Ann Dermatol 2009; 21:243.
21. McAleer MA, Fitzpatrick P, Powell FC. Papulopustular rosacea: prevalence and relationship to photodamage. J Am Acad Dermatol 2010; 63:33.
22. Guzman-Sanchez DA, Ishiuji Y, Patel T, et al. Enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. J Am Acad Dermatol 2007; 57:800.
23. Aubdool AA, Brain SD. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. J Investig Dermatol Symp Proc 2011; 15:33.
24. Spoendlin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. Migraine, triptans, and the risk of developing rosacea: a population-based study within the United Kingdom. J Am Acad Dermatol 2013; 69:399.
25. Abram K, Silm H, Maaroos HI, et al. Risk factors associated with rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24:565.
26. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, et al. Standard management options for rosacea: The 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol. 2020 Jun;82(6):1501-1510.
27. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee e on the Classification and Staging of Rosacea. J Am Acad Dermatol 2002; 46:584.
28. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. J Am Acad Dermatol 2018; 78:148.
29. Tan J, Almeida LM, Bewley A, et al. Updating the diagnosis, classification and assessment of rosacea: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol 2017; 176:431.
30. TaslÎca R, Georgescu CV, PĂtraŞcu V. Adenoid Cystic Basal Cell Carcinoma Arising in Rhinophyma. Curr Health Sci J. 2020 Jul-Sep;46(3):309-314.
31. van Zuuren, E.J., Arents, B.W.M., van der Linden, M.M.D. *et al*. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021; **22,** 457–465.
32. Brown TT, Choi EY, Thomas DG, et al. Comparative analysis of rosacea and cutaneous lupus erythematosus: histopathologic features, T-cell subsets, and plasmacytoid dendritic cells. J Am Acad Dermatol 2014; 71:100.
33. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. J Am Acad Dermatol 2009; 60:453.
34. Ji-In Seo, Min Kyung Shin. *Lupus Miliaris Disseminatus Faciei versus Granulomatous Rosacea: A Case Report . Case Reports in Dermatology. 2021;* 13:321–329.
35. Al-Mutairi N. Nosology and therapeutic options for lupus miliaris disseminatus faciei. J Dermatol 2011; 38:864.

36. Barzilai A, Feuerman H, Quaglino P, et al. Cutaneous B-cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea or rhinophyma. Arch Dermatol 2012; 148:824.
37. Coutinho JC, Westphal DC, Lobato LC, et al. Rosacea fulminans: unusual clinical presentation of rosacea. An Bras Dermatol. 2016 Sep-Oct;91(5 suppl 1):151-153.
38. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea COnsensus (ROSCO) panel. Br J Dermatol 2017; 176:465.
39. Aksoy B, Altaykan-Hapa A, Egemen D, et al. The impact of rosacea on quality of life: effects of demographic and clinical characteristics and various treatment modalities. Br J Dermatol 2010; 163:719.
40. Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. J Cosmet Laser Ther 2011; 13:216.
41. Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. Br J Dermatol 2004; 150:1136.
42. Draelos ZD. Facial hygiene and comprehensive management of rosacea. Cutis 2004; 73:183.
43. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. J Am Acad Dermatol 2004; 51:499.
44. Draelos ZD. Colored facial cosmetics. Dermatol Clin 2000; 18:621.
45. Maxwell EL, Ellis DA, Manis H. Acne rosacea: effectiveness of 532 nm laser on the cosmetic appearance of the skin. J Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 39:292.
46. Webster GF. An open-label, community-based, 12-week assessment of the effectiveness and safety of monotherapy with doxycycline 40 mg (30-mg immediate-release and 10-mg delayed-release beads). Cutis 2010; 86:7.
47. Layton AM, Schaller M, Homey B, et al. Brimonidine gel 0.33% rapidly improves patient-reported outcomes by controlling facial erythema of rosacea: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29:2405.
48. Gillihan R, Nguyen T, Fischer R, et al. Erythema in Skin Adjacent to Area of Long-term Brimonidine Treatment for Rosacea: A Novel Adverse Reaction. JAMA Dermatol 2015; 151:1136.
49. Docherty JR, Steinhoff M, Lorton D, et al. Multidisciplinary Consideration of Potential Pathophysiologic Mechanisms of Paradoxical Erythema with Topical Brimonidine Therapy. Adv Ther 2016; 33:1885.
50. Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. J Drugs Dermatol 2013; 12:650.
51. Del Rosso JQ, Tanghetti E. Topical Oxymetazoline Hydrochloride Cream 1% for the Treatment of Persistent Facial Erythema of Rosacea in Adults: A Comprehensive Review of Current Evidence. J Clin Aesthet Dermatol. 2021 Mar;14(3):32-37.

52. Garg G, Thami GP. Clinical efficacy of tacrolimus in rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:239.
53. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub5.
54. Wolf JE Jr, Del Rosso JQ. The CLEAR trial: results of a large community-based study of metronidazole gel in rosacea. Cutis 2007; 79:73.
55. Elewski BE, Fleischer AB Jr, Pariser DM. A comparison of 15% azelaic acid gel and 0.75% metronidazole gel in the topical treatment of papulopustular rosacea: results of a randomized trial. Arch Dermatol 2003; 139:1444.
56. Thiboutot DM, Fleischer AB Jr, Del Rosso JQ, et al. Azelaic acid 15% gel once daily versus twice daily in papulopustular rosacea. J Drugs Dermatol 2008; 7:541.
57. Stein Gold L, Kircik L, Fowler J, et al. Long-term safety of ivermectin 1% cream vs azelaic acid 15% gel in treating inflammatory lesions of rosacea: results of two 40-week controlled, investigator-blinded trials. J Drugs Dermatol 2014; 13:1380.
58. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. J Am Acad Dermatol 2004; 51:499.
59. Breneman D, Savin R, VandePol C, 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.
60. Wilkin JK, DeWitt S. Treatment of rosacea: topical clindamycin versus oral tetracycline. Int J Dermatol 1993; 32:65.
61. Altinyazar HC, Koca R, Tekin NS, et al. Adapalene vs. metronidazole gel for the treatment of rosacea. Int J Dermatol 2005; 44:252.
62. Chang AL, Alora-Palli M, Lima XT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study to assess the efficacy and safety of clindamycin 1.2% and tretinoin 0.025% combination gel for the treatment of acne rosacea over 12 weeks. J Drugs Dermatol 2012; 11:333.
63. Koçak M, Yağli S, Vahapoğlu G, et al. Permethrin 5% cream versus metronidazole 0.75% gel for the treatment of papulopustular rosacea. A randomized double-blind placebo-controlled study. Dermatology 2002; 205:265.
64. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. J Am Acad Dermatol 2004; 50:107.
65. Fujiwara S, Okubo Y, Irisawa R, et al. Rosaceiform dermatitis associated with topical tacrolimus treatment. J Am Acad Dermatol 2010; 62:1050.
66. Korting HC, Schöllmann C. Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. Skin Pharmacol Physiol 2009; 22:287.
67. Bagatin E, Costa CS, Rocha MA, et al. Consensus on the use of oral isotretinoinin dermatology - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95(S1):19---38.
68. Park H, Del Rosso JQ. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. J Clin Aesthet Dermatol. 2011 Sep;4(9):54-61

69. Erdogan FG, Yurtsever P, Aksoy D, Eskioglu F. Efficacy of low-dose isotretinoin in patients with treatment-resistant rosacea. Arch Dermatol 1998; 134:884.
70. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. J Dtsch Dermatol Ges 2010; 8:505. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x
71. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. J Invest Dermatol 2016; 136:1124. doi:10.1016/j.jid.2016.01.025
72. Turjanmaa K, Reunala T. Isotretinoin treatment of rosacea. Acta Derm Venereol 1987; 67:89.
73. Bryld LE, Jemec GB. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:1199.
74. Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC, et al. Short and limited effect of long-pulsed dye laser alone and in combination with photodynamic therapy for inflammatory rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:200.
75. Bakar O, Demircay Z, Toker E, et al. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23:544.
76. Lane JE, Khachemoune A. Use of intense pulsed light to treat refractory granulomatous rosacea. Dermatol Surg 2010; 36:571.
77. Kroshinsky D, Glick SA. Pediatric rosacea. Dermatol Ther 2006; 19:196.
78. Gonser LI, Gonser CE, Deuter C, et al. Systemic therapy of ocular and cutaneous rosacea in children. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:1732.
79. Strauss JS. Rosacea fulminans. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15:385.
80. Marius Rademaker. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea; a retrospective review of 52 Patients. Australas J Dermatol. 2018 Feb;59(1):26-30. doi: 10.1111/ajd.12522
81. Jurado-Santa Cruz F, Torres-Victoria TR, Peralta-Pedrero ML, Garza- Zúñiga MJ, Morales-Sánchez MA. Efficacy and safety of two isotretinoin treatment schemes in adults with rosacea: randomized clinical trial. Rev Cent Dermatol Pascua. 2020; 29 (2-3): 47-55. doi: 10.35366/99916
82. Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. J Dtsch Dermatol Ges. 2003; 1: 952–8.
83. Rademaker M, Wishart J, Birchall N. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris – a placebo controlled, randomized double-blind study. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2014; 28: 747–54.
84. Ni Raghallaigh S, Bender K, Lacey N et al. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. Br. J. Dermatol. 2012; 166: 279–87.
85. Borovaya A, Dombrowski Y, Zwicker S et al. Isotretinoin therapy changes the expression of antimicrobial peptides in acne vulgaris. Arch. Dermatol. Res. 2014; 306: 689–700.
86. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us?. Australas. J. Dermatol. 2013; 54: 157–62.

87. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin. A retrospective study of 1743 patients. Australas. J. Dermatol. 2010; 51: 248–53.
88. Thomas K, Yelverton CB, Yentzer BA et al. The cost-effectiveness of rosacea treatments. J Dermatolog Treat. 2009; 20: 72–5.

الملاحق

الملحق رقم (1): الموافقةُ المُستنيرةُ:

نحنُ بصدَدِ إجراءِ بحثٍ علميٍّ عن فعاليَّةِ الجرعاتِ المُنخفضةِ من الإيزوترتينوئين الفموي في عــلاج ورديَّةِ الوجهِ، وندعوكَ للمشاركةِ في هذا البحثِ ولكَ مُطلَقُ الحريَّةِ في قبولِ أو رفضِ ذلكَ، لكن قبلَ أن تتَّخِذَ قرارَكَ نرجو منكَ أن تقرأ بعنايةٍ المعلوماتِ التالية:

- في حالِ الموافقةِ على الاشتراكِ، ستعطى علاجاً لمدَّةِ 6 أشهرٍ بجرعةٍ منخفضةٍ من الإيزوترتينوئين الفموي وسيقيم خلال أوقات زمنيَّةٍ مُحدَّدةٍ.
- سوفَ يُساعِدُ ذلكَ على اتِّخاذِ القرارِ المناسبِ لعلاجكَ.
- سيطِّلِعُ على المعلوماتِ من ملفِّكَ الطِّبيِّ من قبلِ الباحثين المشاركين في هذهِ الدِّراسةِ وذلكَ بعلمِ إدارةِ المُستشفى.
- لن تنشرَ أيَّةِ معلوماتٍ متعلِّقةٍ بكَ ذاتِ طابَعٍ شخصيٍّ.
- أخيراً، يجبُ أن تعلَمَ أنَّ فقد موافقتكَ على الاشتراكِ في هذه الدِّراسةِ، لن يؤثِّرَ على تدبيرِ مرضِكَ.
- في حالِ موافقتكَ على الاشتراكِ يُرجى التوقيعُ أدنَى هذهِ الورقةِ.

لقد قرأتُ المعلوماتِ الواردةَ أعلاهُ وكانَ لديَّ الفرصةُ لأطرَحَ الأسئلةَ وحصلتُ على إجاباتٍ مُقنِعَةٍ لذا أعلنُ موافقتي على الاشتراكِ في الدِّراسةِ.

اسم المشرف: الأستاذ الدكتور نضال حمادي

التوقيع: .....

اسم الباحث: د. زينب كنجو

التوقيع: .....

اسم المشارك أو من ينوب عنه: .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه: .....

الملحق رقم (2): استمارةُ البحث:

دراسةُ فعاليَّةِ الجرعات المُنخفضةِ جداً من الإيزوترتينوئين الفموي في علاجِ ورديَّةِ الوجهِ الحطاطية البثرية الخفيفة إلى المتوسطة

د. زينب كنجو

<table>
<tr><td colspan="2">الاسم:</td><td colspan="3">العمر:</td><td colspan="2">المهنة:</td></tr>
<tr><td colspan="2">الجنس:</td><td colspan="3">رقم الإضبارة:</td><td colspan="2">رقم الهاتف:</td></tr>
<tr><td colspan="7">شدَّة الورديَّة:</td></tr>
<tr><td colspan="7">جرعة الإيزوترتينوئين المستخدمة في العلاج:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">التقييم في بداية العلاج:</td><td colspan="3">عدد الحطاطات:</td><td colspan="2">عدد البثرات:</td></tr>
<tr><td colspan="3">شدَّة الحمامى:</td><td colspan="2">شدَّة توسُّع الشعريات:</td></tr>
<tr><td colspan="5">التحاليل المخبرية:
AST: ALT : GGT: بيليروبين:
كوليسترول كلي: LDL: HDL: شحوم ثلاثية:</td></tr>
<tr><td rowspan="4">التقييم بعد شهرين:</td><td colspan="3">عدد الحطاطات:</td><td colspan="2">عدد البثرات:</td></tr>
<tr><td colspan="3">شدَّة الحمامى:</td><td colspan="2">شدَّة توسُّع الشعريات:</td></tr>
<tr><td colspan="5">التحاليل المخبرية:
AST: ALT : GGT: بيليروبين:
كوليسترول كلي: LDL: HDL: شحوم ثلاثية:</td></tr>
<tr><td colspan="5">التأثيرات الجانبية:</td></tr>
<tr><td rowspan="4">التقييم بعد 6 أشهر:</td><td colspan="3">عدد الحطاطات:</td><td colspan="2">عدد البثرات:</td></tr>
<tr><td colspan="3">شدَّة الحمامى:</td><td colspan="2">شدَّة توسُّع الشعريات:</td></tr>
<tr><td colspan="5">التحاليل المخبرية:
AST: ALT : GGT: بيليروبين:
كوليسترول كلي: LDL: HDL: شحوم ثلاثية:</td></tr>
<tr><td colspan="5">التأثيرات الجانبية:</td></tr>
<tr><td colspan="7">نتيجة الاستجابة النهائية للعلاج:</td></tr>
<tr><td colspan="7">النكس بعد 9 أشهر من العلاج:</td></tr>
</table>

المُلخَّص باللُّغةِ الإنكليزيَّةِ (Abstract)

Background: Rosacea is an inflammatory skin disease that affects quality of life. Isotretinoin is a therapeutic alternative in severe cases. Controversy exists about the efficacy of low-dose isotretinoin for the treatment of papulopustular rosacea.

Aim: This study aims to evaluate the efficacy and safety of low-dose isotretinoin for the treatment of moderate to severe papulopustular rosacea.

Materials and methods: Randomized clinical trial enrolling 42 patients with moderate to severe papulopustular rosacea conducted at Hospital of Dermatology, Damascus University, Syria, during the period between December 2019 and July 2021. Participants were randomly assigned to two doses of isotretinoin; one group received 0.25 mg/kg/day and the other 0.15 mg/kg/day for 6 months. The response variables were the lesions count, the level of erythema and telangiectasia at zero, 2, and 6 months. Recurrence was assessed at 9 months.

Results: After six months of treatment, the response was excellent or good in 71.4% (30/ 42) of patients. The reduction in the number of papules and pustules was similar in both groups. The level of erythema improved in both groups, as did the level of telangiectasia.
After two months of isotretinoin treatment, 17 patients (40.5%) experienced adverse effects, the most common being dry skin, followed by abdominal pain, and cheilitis. However, there was no significant difference in the rate of adverse effects between the two groups. An increase in gamma glutamyl transferase, triglycerides, total cholesterol, and LDL cholesterol was observed in patients who received 0.25 mg/kg/day, although the differences were statistically significant, they were not clinically significant and did not warrant discontinuation of treatment in either group.

Conclusion: The efficacy and safety of both isotretinoin dose schedules are similar, due to this results the use of isotretinoin 0.15 mg/kg/day is recommended for patients with moderate to severe papulopustular rosacea.

Keywords: Rosacea, isotretinoin, very low –dose, efficacy.

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

Study of the Efficacy of Very Low Doses of Oral Isotretinoin in the Treatment of Mild to Moderate Papulopustular Rosacea

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in dermatology

Graduate student preparation

Zeinab Kinjo

Supervisor

Prof. Dr. Nidal Hammadi

2022