الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب
مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي

فعالية التربينافين الموضعي بتركيز 1% في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

Efficacy of topical terbinafine 1% in the treatment of papulopustular rosacea.

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

أعد في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعداد

طالب الدراسات العليا: محمد عابدة

برئاسة:م.د
منال صلاح الدين محمد

بإشراف:أ.م.د
لينة الحاج ابراهيم

1437 /٥ م 2016

فهرس المحتويات	رقم الصفحة
أولاً: الدراسة النظرية	3
التعريف	4
الوبائيات	5
الآلية المرضية	5
التظاهرات السريرية	9
الاختلاطات	14
التشريح المرضي	15
التشخيص التفريقي	17
الإنذار	18
العلاج	19
الطفوح المتعلقة بالوردية	23
التيربينافين الموضعي	33
المترونيدازول الموضعي	34
ثانياً: الدراسة العملية	36
الملخص	37
أولاً: مقدمة البحث	38
ثانياً: طرق ومواد البحث	39
ثالثاً: النتائج	45
رابعاً: التحليل والمناقشة	56
خامساً: المقارنة مع الدراسات العالمية	58
سادساً: الخلاصة	62
سابعاً: التوصيات	62
المراجع	64

أولاً: الدراسة النظرية

الوردية

Rosacea

التعريف:

مرض جلدي شائع ذوسير طويل غير مفهوم بشكل كامل يصيب الوجه بشكل رئيسي.

غالباً لانجرى فحوص مخبرية أو نسيجية، حيث يتم تشخيص الوردية سريرياً.

الوردية مرض مزمن يصيب المناطق البارزة من الوجه، يتميز بتوهج متردد، حمامى ثابتة وتوسع شعريات.

بالإضافة لنوبات التهاب تتظاهر بتورم ووذمة غير انطباعية، حطاطات وبثرات[1] .

لاتترافق هذه العلامات معاً بشكل دائم، لذلك وجود واحد أو أكثر من العلامات التالية مع توزع وجهي مركزي يعتبر ذو دلالة مهمة لتشخيص الوردية [2]:

توهج، حمامى غير عابرة، حطاطات وبثرات، توسع شعريات.

يرى الكثير من المؤلفين أن العرض البدئي والثابت هو التبدلات الوعائية وخصوصاً التوهج، يليه التبدلات الالتهابية (الحطاطات والبثرات)، وفي المراحل المتقدمة تحدث التظاهرات المتأخرة (الوذمة اللمفية، سماكة الجلد، الفيمة)[3].

تطلق تسمية العد الوردي بشكل مكافئ للوردية، ومن الأفضل تجنب هذه التسمية كي لايحدث التباس مع العد الشائع الذي هو مرض يصيب الوحدة الشعرية الزهمية، يختلف تماماً عن الوردية من حيث الوبائيات والآلية المرضية والتبدلات النسيجية[3].

تتضمن العوامل المثيرة للتوهج:العواطف والضغوط النفسية[4]، المشروبات الساخنة[5]، الكحول والأدوية الموسعة للأوعية والبهارات والجهد والحرارة والستيروئيدات القشرية[6] .

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

التعرض للشمس قد يحسن وقد يسئ للوردية[7].

الوبائيات:

الوردية مرض شائع، وهي أكثر شيوعاً عند ذوي البشرة الفاتحة، على الرغم من حدوثه عند كل أنماط الجلد بما فيهم السود (من الصعب مشاهدة الحمامى)، لكنها أوضح عند ذوي البشرة الفاتحة[8].

في دراسة بالسويد بلغت نسبة الانتشار ١٠% من السكان وشكلت حوالي ١-٣% من المراجعات الجلدية[9].

في اليونان شكلت الوردية 1.2% من المراجعات الجلدية[10].

تصيب الوردية النساء أكثر من الذكور خاصة بين عمر 36-50 سنة، لكن الفيمة تحدث بشكل أكبر عند الذكور[10].

رغم كون الوردية مرض متوسطي العمر إلا أنها قد تشاهد بأي عمر بما فيهم الأطفال[11].

الآلية المرضية:

لم يتم تحديد الأسباب الدقيقة للوردية بعد، فهي على عكس العد الشائع لاتترافق مع فرط الإفراز المثي[12].

a)الأشعة فوق البنفسجية:

افترض Mark [1] أن أذية الأنسجة الضامة بالأدمة المحدثة بأشعة الشمس غالبا هي الحدثية البدئية ، ممايتنتج عنها سوء في وظيفة الأوعية الدموية، أذية البطانة الوعائية، الارتشاح والتسريب الوعائي وبالتالي الوذمة والالتهاب.

b)التبدلات الوعائية:

اقترح مؤلفون آخرون أن الارتكاس الوعائي الشاذ يلعب الدور الرئيس[13] ، ترافق الوردية مع الشقيقة أحياناً يدعم هذه النظرية[14].

أظهر تقييم الجريان الدموي بالدوبلر الليزري زيادة في الجريان الدموي في الآفات الحطاطية البثرية مقارنة بالحمامى[15].

أظهر تنظير الشعريات الدموية وجود تبدلات توسعية وعائية وتشكل وعائي جديد في نمط توسع الشعريات الحمامي للوردية، ولم تشاهد هذه التبدلات بالطية الظفرية بل كانت محصورة بالوجه[16].

يزداد التعبير عن مستقبلات عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) في الجلد المصاب مما يقترح دوره في تواسط التبدلات الوعائية الالتهابية[17].

c) خلل نظام المناعة البدئي:

لوحظ نقص في مستويات مضادات الأكسدة في الجلد المصاب، حيث وجد انخفاض في مستوى Superoxide dismutaseفي الأوعية الدموية[18]، وهذا يفسر التأثير العلاجي للصادات كالتتراسكلين والأزيترومايسين والميترونيدازول لما تتمتع به من خصائص مضادة للأكسدة[19].

أظهرت دراسات عديدة ارتفاع مستوى الـ Cathelicidin في جلد وجه مرضى الوردية[20].

الـ Cathelicidin هو ببتيد داخلي المنشأ مضاد للمكروبات يشكل مكون من نظام المناعة البدئي، بالإضافة لكونه قادر على قتل العضويات الدقيقة فإن له خواص محرضة للالتهاب عن طريق زيادة جذب الكريات البيض وتشكيل أوعية جديدة.

المكون الفعال من الـ Cathelicidin هو LL-37 ينفصل عنه بواسطة أنزيم السيرين بروتياز الذي تزداد فعاليته في مرضى الوردية مما يقترح دور الـ Cathelicidin في إمراضية الوردية[20].

d)الالتهاب عصبي المنشأ:

تنخفض عتبة الحساسية للمحرضات المختلفة بما فيها الحرارة في الجلد المصاب سواءً كان الشكل الحمامى أو الالتهابي هو المسيطر، وهذا يفسر إحساس الحرق المميز للوردية والآلية العصبية[15].

من المحتمل أن يكون انخفاض عتبة الإستجابة للمحرضات ناتج عن التهاب الجلد عصبي المنشأ[15].

نظرا لعدم ترافق التوهج مع التعرق، اقترح بأن التوهج في الوردية ناتج عن مواد فعالة وعائياً أكثر من كونها آلية عصبية انعكاسية[21].

رغم ذلك لايمكن التأسيس على ذلك وتبقى كلتا الأليتان محتملة.

الوسائط المحتملة تتضمن: السيروتونين، البراديكينين، البروستاغلاندين[22] ، المادة P ، الغاسترين و البروتينات الأفيونية.

ترتفع المادة P عند بعض المرضى ولكن ليس دائماً[23].

يدعم التأثير العلاجي للمضادات الأفيونية كـ Naloxone دور الببتيدات الأفيونية في الآلية الإمراضية[24].

e)الآلية الإنتانية:

لطالما كان هناك اعتقاد بترافق الوردية مع الأعراض الهضمية رغم قلة الأدلة التي تدعم ذلك[25-26-27].

لم يكن هناك دليل ثابت على ترافق الوردية مع التهاب المعدة في دراسة تنظيرية هضمية محكمة[28].

كما افترض ترافق الوردية مع ضمور مخاطية الصائم، لكن لم يتم إثبات ذلك[29].

شكل الدور المحتمل للإنتان بالملتوية البوابية مثار جدل كبير في الآونة الأخيرة.

ففي إحدى الدراسات غير المضبوطة وصلت نسبة الترافق بين الوردية والإنتان بالملوية البوابية حتى نسبة 100%[30-31]، بينما كانت النسبة مماثلة للشاهد في الدراسات المضبوطة[32-33-34-35]، وأحياناً أعلى من الشاهد[27-36-37-38].

قد يكون الترافق بالإنتان بالملوية البوابية أكثر شيوعاً عند مرضى الشكل الحطاطي البثري مقارنة بالشكل الحمامي مع توسع شعريات[39].

وقد افترض أن نقص إيجابية الإختبارات المصلية للملتوية البوابية عند مرضى الوردية عائد لكثرة استخدام الصادات، مما يجعل من الصعب البت في النتائج[27].

إن دور الملتوية البوابية في إمراضية الوردية يكون واضحاً إذا تحقق الشفاء من الوردية باستئصال الإنتان بالملتوية البوابية، لكن الحقائق المتوفرة غير حاسمة في هذا الشأن.

يوجد تقارير فردية عن حالات شفيت بعلاج الملتوية البوابية:

مريض لديه وردية من 9 سنوات شفي بعد علاج الملتوية البوابية ولم ينكس لمدة سنتين[40].

شفاء حالة وردية حبيبومية منذ 4 سنوات وعدم نكسها لمدة ٣ سنوات[41].

كما شوهدت استجابة ملحوظة في دراسة غير مضبوطة على 22 مريض مصاب بالوردية ولديهم دلائل على الإنتان بالملتوية البوابية بعد استئصال الخمج[35].

في دراسة حالة-شاهد(تم إعطاء مجموعة الشاهد دواء غفل) على 44 مريض مصابين بالوردية والملتوية تحسن المرض في كلا المجموعتين بالرغم من عدم تحقيق الشفاء في أي من المجموعتين، ولم يلاحظ فرق مهم بين مجموعة الغفل والمجموعة المعالجة في اليوم 60 في نهاية العلاج، رغم كون التحسن كان أعلى في المجموعة المعالجة[42].

في دراسة مفتوحة قارنت استجابة الوردية للعلاج الموجه ضد الملتوية البوابية سواء يوجد دليل على الإصابة بالملتوية أو لايوجد، حدث تحسن في كلا المجموعتين في الأسبوع الثالث والأسبوع السادس، مع استجابة أكبر نسبياً عند المرضى اللذين لديهم دليل على الإصابة بالملتوية البوابية[37].

Szlachcic *et al.* عالج 53 مريض وردية لديهم إنتان بالملتوية البوابية بعلاج موجه للملتوية وذكر حدوث شفاء لدى 51مريض في الأسبوعين الـ 2 و4.ترافق التحسن السريري مع شفاء التهاب المعدة ونقص المستوى المصلي للغاسترين والـ IL8-TNF-a(الوسائط المحتملة في التبدلات الوعائية للوردية)[٣٧].

استخدمت أنظمة علاجية عديدة في استئصال الملتوية البوابية في هذه الدراسات، احتوت جميعها على صادات معروفة الفائدة في علاج الوردية.

الصادات المستخدمة في علاج الوردية تمتلك فعالية في علاج الملتوية البوابية، على الرغم من كون هذه الصادات تملك فعالية مضادة للالتهاب (تفسر دورها في علاج الوردية)، تبقى فرضية قدرتها على استئصال الملتوية البوابية في شفاء الوردية مهمة ومعقولة.

تم اقتراح دور العث Mite في إمراضية الوردية مثل *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* .

الإحتشار بهذه العضيات شائع للغاية في الجمهرة العامة ووصلت نسبته حتى 100% في إحدى الدراسات[43].

اعتبرت هذه العضيات لفترة طويلة مطاعمات غير ضارة، لكن هناك دلائل بدأت تظهر دورها في الإمراضية خاصة عندما يكون هناك احتشار بأعداد كبيرة.

ذكر حدوث طفح يشبه الوردية لحد كبير ترافق مع وجود أعداد كبيرة من *Demodex folliculorum* دعي بداء الدويدات الشبيه بالوردية، وتحسن الطفح بالعلاج الموجه للسوس[44-45].

أظهرت دراسات عديدة زيادة في أعداد الدويدية الجرابية في جلد وجه المرضى المصابين بالوردية مقارنة مع الشاهد[43-46-47-48-49-50].

كما بينت ترافق وجود الدويدية بالأدمة مع الاستجابة الالتهابية والبلعمة من قبل الخلايا العرطلة متعددة النوى. وهذه الاحتشارات لوحظت في كل من الطفح الشبيه بالوردية الموضع والمنتشر في جلد الوجه[51-52].

Demodex brevis لوحظ تواجدها في الجريبات الشعرية في الأجفان والرموش وغدد ميبوميوس[53-54]، كماذكر ترافقها بالإمراضية لكل من التهاب الأجفان والتهاب غدد ميبوميوس[55-56-57].

هذه التقارير تقترح أن وجود الدويدات ربما يكون مسؤول عن الاختلاطات العينية للوردية.

بعض الدراسات النسيجية أظهرت ترافق وجود الدويدية مع الوردية بنسبة 19% وحتى أقل في المقاطع النسيجية[58-59-60].

في دراسة نسيجية أخرى، أظرت احتشار بالدويدية في مقاطع الأجربة بنسبة 51% مع تبدلات التهابية بالجريبات المحتشرة[61].

للحصول على رؤية أفضل عن دور الدويدية في إمراضية الوردية علينا دراسة تأثير استئصالها على سير المرض، لكن يوجد دراسات محكمة رسمية قليلة بهذا الخصوص.

في دراسة شاركت بين الافرمكتين الفموي والبيرمثرين الموضعي أظهرت تحسن في حالات فرادية[62].

كانت النتائج مشابهة في دراسة قارنت بين الجانب الأيمن والأيسر للوجه عند المعالجة بالبيرمترين أو المترونيدازول[63].

أظهرت دراسة أن البيرمترين مساوي للميترونيدازول وأفضل من الدواء الغفل في علاج الحطاطات والحمامى[64].

بعض الدراسات غير المضبوطة أظهرت بعض التحسن باستخدام الكروتاميتون[49].

بنزوئيل البيروكسيد أنقص عدد الدويدات لكنه كان مخرش عند مرضى الوردية[65].

استجاب طفح منتشر مشابه للوردية مترافق مع الاحتشار بالسوس للعلاج بالميترونيدازول[52].

ليس من السهل تفسير الاستجابة للميترونيدازول فهو غير قاتل للسوس، لكن السوس يترافق عادة مع خمج جرثومي في الجلد والأمعاء[49]،من هذه الجراثيم *Bacillus oleronius* وبروتينات هذه العضية تحرض استجابة مناعية عند مرضى الوردية[66].

حديثاً تم اعتبار الوردية تظاهرة لمرضى الإيدز [67] وكذلك الأمر بالنسبة للطفوح الدويدية المشابهة للوردية[68-45].

إن ربط التظاهرات الوعائية بالآفات الالتهابية سؤال مهم في إمراضية الوردية، فقد تكون الآفات الالتهابية ناتجة عن زيادة حرارة الجلد التالية للتبدلات الوعائية، ويفسر هذا باختلاف خصائص السوس أو الجراثيم في درجة حرارة الجلد العالية[69].

يدعم هذه النظرية تحسن الآفات الالتهابية بعد السيطرة على توسع الشعريات الدموية[70].

بالمقابل فشل السيطرة على الآفات الالتهابية بعد علاج توسع الشعريات الدموية يدحض هذه النظرية[71].

التظاهرات السريرية:

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

- في عام 2002 تم الإجماع على تصنيف الوردية لأربعة أنماط رئيسية[72]:
- الحمامية مع توسع شعريات (Erythematotelangiectatic).
- الحطاطية البثرية (papulopustular).
- الفيمة (Phymatous).
- النمط العيني (Ocular).

Erythematotelangiectatic Rosacea

الوردية الحمامية مع توسع شعريات

تتصف بالميل لحدوث نوبات من التوهج على أرضية من الحمامى المستمرة، بالإضافة لتوسع شعريات.

تصيب بشكل أساسي أنماط الجلد الفاتح 2-1.

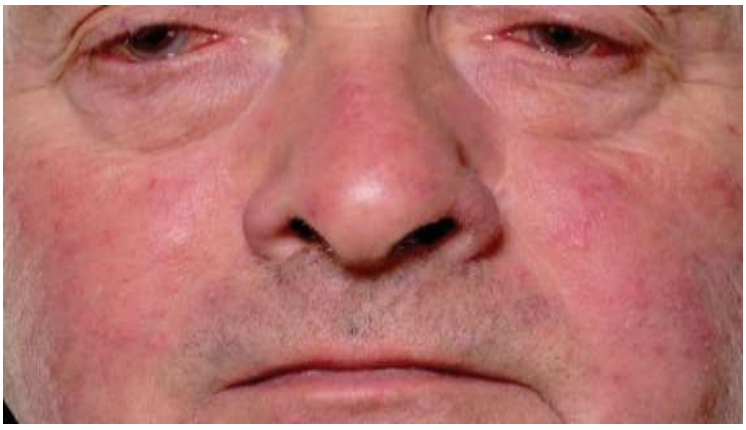
قد يكون من الصعب تمييز هذه التبدلات عن التظاهرات السفعية المزمنة عند ذوي الجلد الفاتح.

توسع الشعريات يبدأ عادة على جناحي الأنف، ثم يمتد ليصيب الأنف والخدين.

تصنف حسب الشدة إلى:

- خفيفة: توهج خفيف، حمامى خفيفة بمركز الوجه، شعريات متوسعة بشكل خفيف.
- متوسطة: توهج مزعج متردد، حمامى متوسطة الشدة، توسع شعريات ملحوظ.
- شديدة: توهج شديد، حمامى شديدة، توسع شعريات صريح وقد تترافق مع وذمة.

شكل رقم(1): وردية حمامية مع توسع شعريات متوسطة الشدة (لاحظ الاحتقان العيني)



Papulopustular Rosacea

الوردية الحطاطية البثرية

يتصف باندفاع حطاطي يصيب مركز الوجه، تكون الحطاطات حمامية أصغر من 3ملم لها شكل القبة بعضها محاط ببثرات.

تظهر الآفات بشكل مفرد أوعلى شكل عناقيد، قد تكون حاكة أو ممضة.

تستمر هذه الحطاطات لمدة اسبوعين عادةً، ويبقى بعدها حمامى تزول تدريجياً دون تندب.

قد تحاط الآفات بهالة حمامية وقد يلاحظ توسع شعريات على المحيط.

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

تصنف حسب الشدة:

- خفيفة:حطاطات قليلة العدد مع أو دون بثرات، حمامى خفيفة بمركز الوجه.
- متوسطة:العديد من الحطاطات مع أو دون بثرات، حمامى متوسطة الشدة.
- شديدة:حطاطات مع أودون بثرات واسعة الانتشار، حمامى صريحة بارزة، قد يوجد لويحات حمامية مع وذمة أحياناً.

شكل رقم (2): وردية حطاطية بثرية متوسطة الشدة.

phymatous rosacea

الوردية الفيمية

الفيمة هي تورم موضع في الأنسجة الرخوة للوجه نتيجة اجتماع التليف، فرط تصنع الغدد الزهمية والوذمة اللمفية[73].

تتطور الفيمة بشكل خاص عند الذكور، تعتبر فيمة الأنف هي الأشيع وتؤدي أحياناً إلى تشوه شكلي كبير.

قد تصاب مناطق أخرى من الوجه بالفيمة كالجبهة (metophyma)، الذقن (gnathophyma)، الجفن (blepharophyma)، الأذن (otophyma)[74].

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

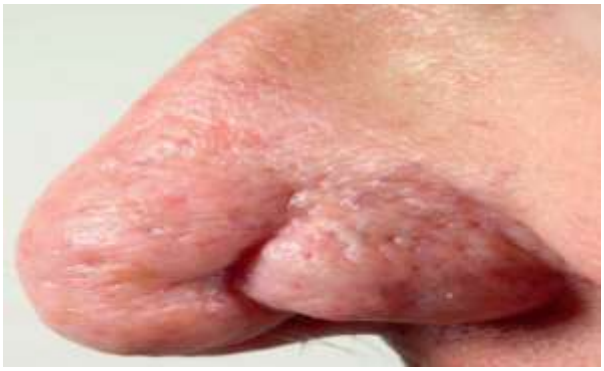
قد تشخص العديد من الأورام على أنها فيمة، وقد تتطور الخباثات على الفيمة مما يصعب التشخيص[75].

أشار Acker و Helwing أن نسبة حدوث السرطانة القاعدية على أنوف المرضى المصابين بالفيمة الأنفية أعلى بكثير من الأشخاص السويين، ووجد عند دراسة على 47 مريض لديهم فيمة أنفية حدوث السرطانة قاعدية الخلايا لدى خمسة منهم. كما أوضح peters إمكانية نشوء سرطانة شائكة الخلايا وقاعدية الخلايا عند مرضى فيمة الأنف[76].

العلاج الفعال للوردية قد يثبط تطور الفيمة ولكن ليس دائماً.

شكل رقم(3): وردية نمط فيمة الأنف.

شكل رقم (4): تشوه الأنف نتيجة الضخامة العقيدية للغدد الزهمية



Ocular Rosacea

الوردية العينية

الوردية العينية شائعة حيث تقدر نسبتها بين ٦%[77]، وحتى ٥٠% [78] من مرضى الوردية بشكل عام.

لم تفهم آلية الإصابة بشكل واضح.

قد يشكو المريض من إحساس بالتخريش أو وجود رمل بالعين مع احمرار واضح بالملتحمة.

قد تتظاهر الوردية العينية بـ : التهاب أجفان، التهاب مافوق الصلبة، الظفرة.

الإصابة الأخطر هي التهاب القرنية الوردي الذي يصيب ٥% من المرضى بمافيهم الأطفال[79-80].

التهاب الملتحمة والتهاب القرنية ينتج بشكل أساسي عن نقص إفراز الدمع ونقص إفراز الزهم من غدد ميبوميوس وبالتالي عدم استقرار فلم الدمع[81-82].

الوردية العينية قد تحدث بشكل معزول أو سابق للإصابة الجلدية وخاصة عند الأطفال[83]، الإصابة قد تكون أحادية الجانب أو متناظرة[83].

قد تكون الشعيرة عند الأطفال عامل منذر لتطور الوردية لاحقا عند الكبر[84].

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

الإختلاطات:

الوردية داء مزمن له العديد من الإختلاطات المهمة.

الوذمة اللمفاوية:

اختلاط نادر للوردية قد يصيب أي جزء من الوجه أو الأذن، قد تؤدي أحياناً غلى خشونة بالمظهر تعرف بوجه الأسد.

يدعى الشكل الخاص من الوذمة اللمفية التي تصيب النصف العلوي من الوجه كاختلاط للوردية المزمنة بداء موبيرهان Morbihan's disease[85] أو الوذمة الحمامية الوجهية المزمنة، حيث يصاب جلد الأجفان بشكل خاص مؤدياً لتورم شديد وشتر أحياناً[86-87].

يظهر الفحص النسيجي وذمة لمفاوية وارتشاح بخلايا لمفاوية مختلفة الكثافة.

شكل رقم(6): وذمة لمفية مزمنة حمامية-داء موبيرهان- عند شخص لديه وردية ذات سير مطول (لاحظ تورم الأجفان).

إصابة الغدد اللعابية:

يقترح النقص المثبت في إفراز الدمع المترافق مع الوردية إصابة الغدد الدمعية، ولكن إصابة الغدد اللعابية تبدو نادرة[88].

التشريح المرضي:[59-60-62-89-90]

المظاهر النسيجية أدمية بشكل مسيطر وتعكس التظاهرات السريرية.

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

المران الشمسي شائع وغالباً مايكون جلي.

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

تزداد كثافة الخلايا البدينة[91].

قد تشاهد في بعض الخزعات حبيبومات متنوعة: ظهارية epithelioid، حالة للألياف المرنة elastolytic، سياجية حول الكولاجين المتغاير pallisaded.

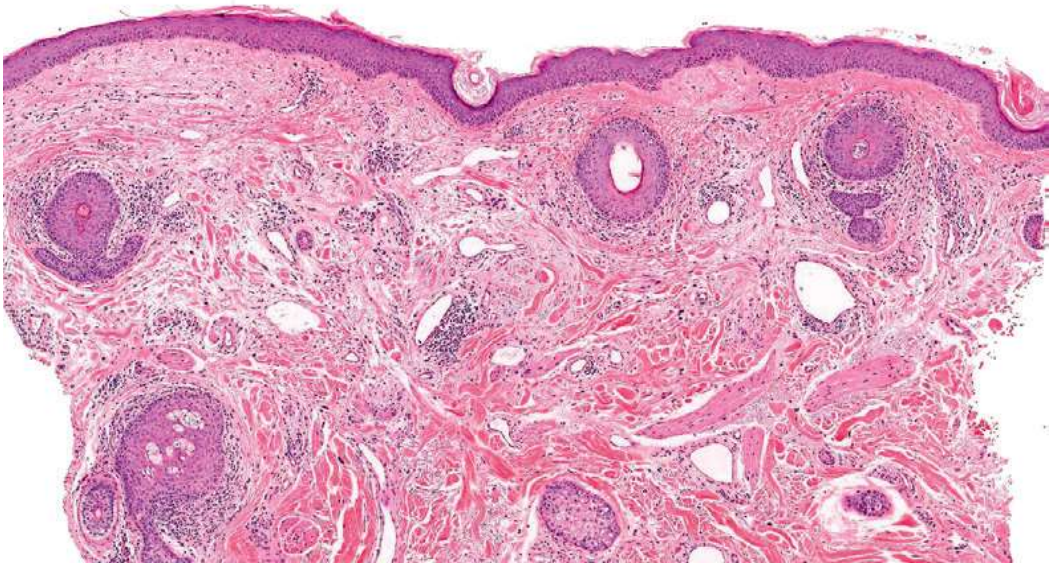
قد تشاهد خلايا عرطلة نموذج جسم أجنبي.

تتظاهر البثرات بتجمع التهابي متغاير الأشكال في أعلى جريب الشعرة.

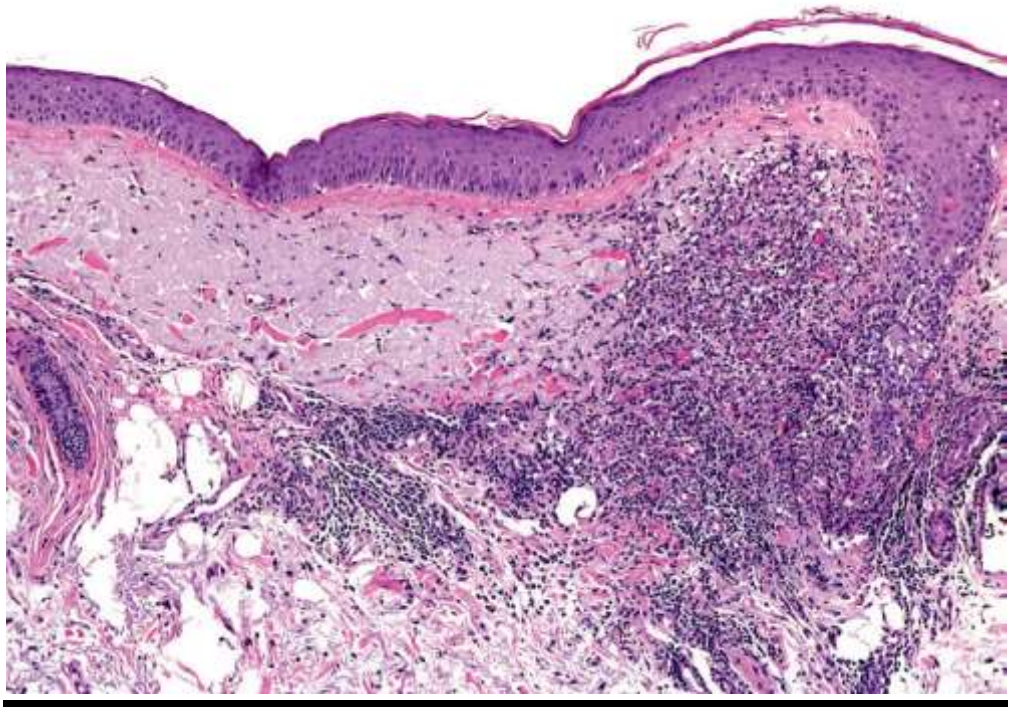
قد يلاحظ نخر بالخزعة دالاً على بقايا جريبات أشعار ملتهبة.

تشاهد الدويدية الجربية بنسبة 51% في إحدى الدراسات[62].

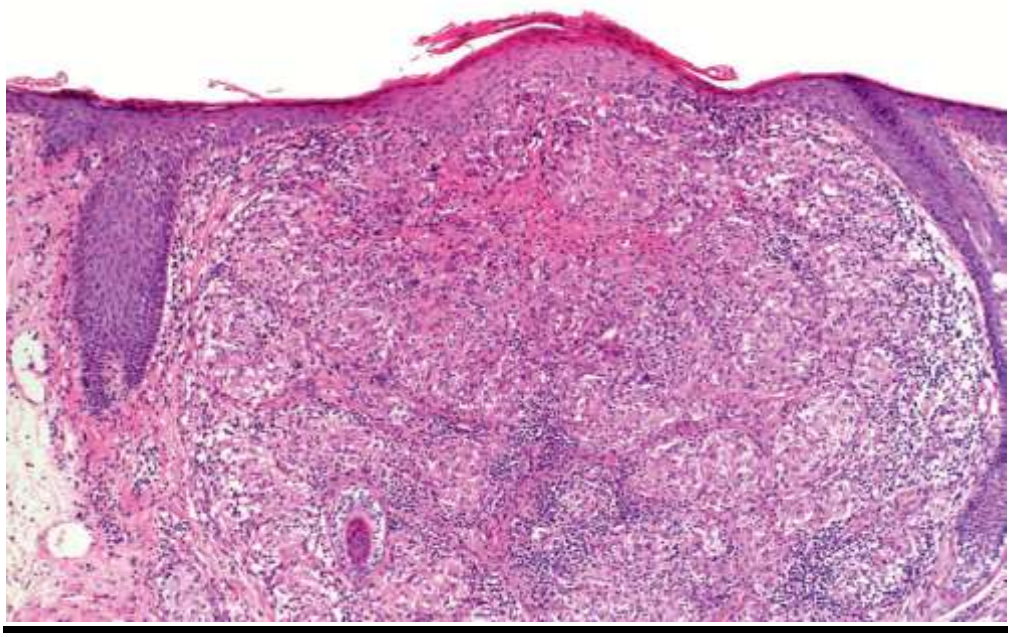
شكل رقم(7): التشريح المرضي لوردية نمط حمامي مع توسع شعريات، لاحظ العديد من الأوعية الدموية المتوسعة في الأدمة مع بعض الارتشاح اللمفاوي حول الجرابي وحول الوعائي.



شكل رقم(8):التشريح المرضي لوردية حطاطية بثرية، لاحظ الارتشاح اللمفاوي الكثيف حول وضمن الجراب الشعري، كما يلاحظ مران سفعي صريح.



شكل رقم(9): التشريح المرضي لوردية حبيبومية، لاحظ الارتشاح الحبيبومي العقدي المكون من الناسجات والخلايا العرطلة واللمفاويات.



التشخيص التفريقي:

يشمل: العد الشائع، الذأب الحمامي، التهاب جلد ماحول الفم، التهاب الجلد المثي، الساركوئيد الأنفي.

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

يصيب العد عادةً مجموعات عمرية أصغر، وله توزع أكثر انتشاراً في الوجه والعنق والظهر والصدر، بينما الوردية غير شائعة خارج الوجه.

لايترافق العد الشائع النموذجي مع الحمامى، توسع الشعريات أو التوهج، بينما تفتقد الوردية للزؤانات والمث المميزين للعد الشائع[92].

لا تترافق الوردية مع تندب أو وسوف أو سدادات جرابية مما يميزها عن الذأب الحمامي القريصي.

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

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

يختلف الطفح في التهاب الجلد المثي عن الوردية، حيث يظهر على الفروة، خلف الأذن، الأجفان، الطية الأنفية الشفوية.

لاتشاهد الوسوف الدهنية في الوردية، بينما تكون هي القاعدة في التهاب الجلد المثي، على كل حال قد يترافق المرضان معاً.

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

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

قد تحرض متلازمة الكارسينوئيد الوردية، ويجب وضعها بالحسبان عندما تكون الأعراض الوعائية هي المسيطرة وشديدة على غير العادة[93].

الإنذار:

مدة المرض والنتائج النهائية له متنوعة، ولايمكن التنبؤ بها.

أظهرت دراسة متابعة على 70 مريض عولجوا بالتتراسكلين لمدة 6 أشهر نكس ثلثي المرضى خلال مدة 2.6, سنة[94].

أظهر مسح على 92 مريض بعد 10 سنوات أو أكثر من تشخيص الوردية، 48 مريض تحسنوا على العلاج، 25 مريض لازال لديهم آفات فعالة، 23 مريض شفيوا تماماً[95]. تراوحت مدة المرض عند اللذين شفيوا تماماً بين25-1 سنة.

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

تكون الإصابة العينية خفيفة وقابلة للتراجع، لكن أحياناً قد يسبب التهاب القرنية تندب شديد أو انثقاب القرنية[96].

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

العلاج:

اعتبارات عامة:

تستجيب الوردية الحطاطية البثرية للعلاج بشكل جيد، لكن التحسن تدريجي، لذلك لابد من علاج صيانة والنكس سريع بعد إيقافه[94].

من المهم الابتعاد عن المخرشات مثل الصوابين القاسية والمستحضرات ذات الأساس الكحولي.

المرطبات قد تريح الأعراض في بعض الحالات.

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

علاج الوردية الحطاطية البثرية:

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

تضم الأدوية الفعالة جهازياً: التتراسكلينات مثل (التتراسكلين tetracycline، والأوكسي تتراسيكلين oxytetracycline 250ملغ مرتين يومياً)، والاريترومايسين erythromycin 250 ملغ يومياً.

توصف عادةً جرعات أكبر للاعتقاد بأنها أكثر فعالية، بالرغم من قلة الأدلة التي تدعم صحة ذلك.

تستخدم حالياً التتراسكلينات الحديثة مثل المينوسيكلين minocycline، ليميسيكلين lymecycline، و دوكسيسكلين doxycycline، بسبب ميزة إعطائها مرة واحدة يومياً، وعدم تداخلها في امتصاص الكالسيوم ممايمكن من إعطائها مع الطعام.

الدوكسيسكلين فعال بجرعات منخفضة حتى 40ملغ/اليوم[97].

الأمبيسيللين Ampicillin أفضل من الغفل وأقل فعالية من التتراسكلين[98].

المترونيدازول الفموي فعال[99]، مع الانتباه لخطر تطور اعتلال عصبي محيطي عند استخدامه أكثر من 3 شهور.

أظهرت دراسة مفتوحة فعالية الأزيترومايسين Azythromycin[100]، حيث أثبت فعاليته بعد 4 أسابيع من العلاج بجرعة 250ملغ/يوم لـ 3 أيام بالأسبوع(الاثنين، الأربعاء، الجمعة)[101]، وقد أبدى فعالية لكل من الإصابة العينية والجلدية.

ذكرت حالات من التهاب الأجربة بالجراثيم سلبية الغرام كاختلاط نادر لاستخدام الصادات واسعة الطيف لعلاج الوردية[102].

يعتبر الإيزوتريتينوين Isotretinoin الفموي بجرعة 60-10ملغ/اليوم علاج بديل فعال في الحالات المعندة للوردية[103]، فهو لاينقص الآفات الالتهابية فقط بل ويحسن نوعية الحياة أيضاً[104]، كمايحسن فيمة الأنف أيضاً[105].

يستخد الايزوتريتينوين عادةً بجرعات منخفضة نسبياً في الوردية بسبب الخوف من مفاقمته للإصابة العينية.

يجب الاستمرار بالعلاج لعدة أشهر.

يجب الانتباه للتأثير المشوه للأجنة عند الإناث، كما قد يكون غير مناسب عند مرضى الوردية العينية.

العلاج الموضعي بالميترونيدازول كريم بتركيز 1% فعال[106]، كما يتوافر منه كريم بتركيز 75% مفضل عند بعض المرضى.

يتوافر التتراسكلين والاريتروميسين بأشكال موضعة معدة لعلاج العد الشائع، لكنها قد تكون مخرشة عند مرضى الوردية.

هلام الكليندامايسين Clindamycin المعد لعلاج العد الشائع قد يكون أكثر تحملاً.

أثبتت المشاركة بين الـ 5% benzoyl peroxide and 1% clindamycin بأنها فعالة ومحتملة في دراسة حالة – شاهد[107].

حسن التاكروليموس الموضعي Tacrolimus الحمامى، ولم يؤثر على الآفات الالتهابية في دراسة مفتوحة على 20 مريض[108].

حسن كريم البيميكروليموس Pimecrolimus الحمامى والاندفاعات الحطاطية البثرية في دراسة مفتوحة على 12 مريض[109]، لكن لم يوجد فرق بينه وبين الدواء الغفل في دراسة محكمة[110].

ذكرت تقارير أن كلا من البيمكروليموس والتاكروليموس قد يسببان اندفاعات شبيهة بالوردية[111-112].

وردت تقارير عن فائدة علاجات موضعية أخرى تضم:

حمض الأزيليك Azelaic acid 20% cream and 15% gel

كريم حمض الرتونيك 0.025% retinoic acid

الأدابالين جل 0.1% adapalene gel

كريم الكبريت 10% sulphur cream

benzoyl peroxide gel 5-10%،methylnicotinamide،NADH

حديثاً حصل الإفيرمكتين الموضعي على موافقة الـ FDA لعلاج الوردية.

يشارك عادة بين العلاج الموضعي والجهازي لأنها أكثر فعالية من كلٍ منهما لوحده.

فإضافة جرعة منخفضة من الدوكسيسكلين 20ملغ حسن الاستجابة على الميترونيدازول لوحده[113].

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

من العلاجات الحديثة المعالجة الحركية الضوئية ففي دراسة على 17 مريض تم استخدام كريم حمض متيل أمينو ليفولينيك methyl aminolevulinic acid 16% قبل 3 ساعات من التعرض للضوء الأحمر بطاقة 37جول/سم^2، عولج المرضى بأربع جلسات بفاصل أسبوع بين الجلسات، سجلت استجابة جيدة عند 10 مرضى[114].

التوهج:

يجب تنبيه المريض الذي لديه وردية حطاطية بثرية أن أي من العلاجات السابقة لاتحسن التوهج وإحساس الحرق.

التوهج وإحساس الحرق من أصعب مرافقات الوردية علاجاً.

تستخدم عادة حاصرات بيتا اللاانتقائية مثل البروبرانولول propranolol 40 mg مرتين يومياً، أو النادولول nadolol 40 mg مرة يومياً[115]، لكن بشكل عام الفائدة محدودة.

يؤمن الكلونيدين Clonidine 50 µg مرتين يومياً، والدواءالمشابه له الأقل تركيناً rilmenidine 1 mg تحسن متوسط بسسبب التأثير المقبض للأوعية غير النوعي[116].

استجابت حالتين من الوردية الحمامية مع توسع شعريات للعلاج بـ topical oxymetazoline 0.05% مرة يومياً[117]، حيث حسن الاحمرار وحس التوهج.

قدتحسن الليزرات الوعائية والـ intense pulse light المستخدمة في علاج الحمامى والشعريات المتوسعة التوهج وحس الحرق.

في النهاية تستخدم المموهات التجميلية في إخفاء الحمامى في مرضى الإحمرار الدائم.

توسع الشعريات والحمامى:

تفيد الليزرات الوعائية والـ IPL في تحسين الحمامى وتوسع الشعريات[118-119-120].

كما أن الصادات واسعة الطيف تفيد في السيطرة على الحمامى.

الوذمة اللمفية:

تكون معندة وصعبة العلاج.

Jansen و Plewig اقترحا استخدام علاج تشاركي من الايزوتريتينوين isotretinoin 0.1–0.2 mg / kg/day لمدة 4-2 أشهر، مع ketotifen 1–2 mg daily و مضاد هيستامين جيل أول[121].

لوحظ التحسن في الوذمة الوجهية باستخدام البريدنيزولون 30 مغ بالمشاركة مع المترونيدازول 400ملغ/اليوم لـ 4 أشهر ثم 200ملغ/اليوم[122].

في السحنة الأسدية يفيد التدليك الوجهي المنتظم.

في حالة الوذمة اللمفية الشديدة أعطت إزالة النسج الرخوة بالجراحة فائدة[123].كما أن تصنيع الأجفان بليزر الـ CO2 مفيد أيضاً[124].

الوردية العينية:

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

تتحسن الأعراض العينية باستخدام الدمع الاصطناعي.

التتراسكلينات الجهازية مفيدة في الوردية العينية.

أظهرت مقارنة بين الدوكسيسكلين 100ملغ/يوم والتتراسكلين 1غ/اليوم تحسن في كلا المجموعتين، التتراسكلين كان أكثر فعالية في الأسبوع السادس، لكن لم يلاحظ فرق بين المجموعتين بعد 3 شهور[125].

يعمل التتراسكلين كمضاد التهاب ومثبط لإنتاج السيتوكينات[126].

بينت دراسة تاثير المينوسكلين أنه يبدل تركيب الليبيدات المفرزة من غدد ميبوميوس، مما يقترح أن العلاج ينقص فعالية الـ LIPASE التي ربما تكون تالية لتبدل الفلورا الجرثومية[127].

في دراسة كان حمض الفوسيديك العيني الموضعي fusidic acid أكثر فعالية من الأوكسي تتراسكلين الجهازي[128].

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

وردت تقارير على أن إزالة الخمج بالملوية البوابية قد حسن الإصابة العينية[129].

الفيمة:

لسوء الحظ ليس للمعالجة الموضعية أو الجهازية المستخدمة في علاج الوردية دور في علاج الفيمة بعد تطورها، والإستثناء الوحيد هو الإيزوتريتينوين الجهازي الذي يمكن أن ينقص سماكة الفيمة بشكل واضح، لكن دون أن يعيد الوضع للشكل السابق [130].

تعد المعالجة المثلى للفيمة عن طريق الإستئصال الجراحي للنسج الزائدة، حيث يمكن تحقيق إعادة القولبة remodeling بوساطة المشرط، الجراحة الكهربائية electrosurgery، الإستئصال والتجفيف بوساطة ليزرات argon، carbon dioxide، Nd : Yag lasers .

من العلاجات الأخرى الجراحة القرية cryotherapy والأشعة المؤينةionizing radiation [131]، والمعالجة الأخيرة ربما تكون الأكثر فائدة في حال ترافق الفيمة مع خباثة.

الطفوح المتعلقة بالوردية

الوردية المحرضة بالستيروئيدات القشرية:

ينتج عن استخدام الستيروئيدات الموضعية القوية على الوجه طفح حطاطي بثري مترافق مع حمامى يشبه الوردية لحد كبير[132-133].

يصيب هذا الطفح كل المجموعات العمرية، ومن كلا الجنسين، لكنه أكثر شيوعاً عند الإناث.

تحتاج الوردية الستيروئيدية إلى 8 أسابيع أو أكثرمن تطبيق الستيروئيدات حتى تتطور، ومع استمرار العلاج تتطور حمامى ثابتة وتوسع شعريات بشكل مشابه للوردية البدئية.

غالبا المرضى لديهم حس تخريش خفيف مع حكة وحس حرق واحمرار.

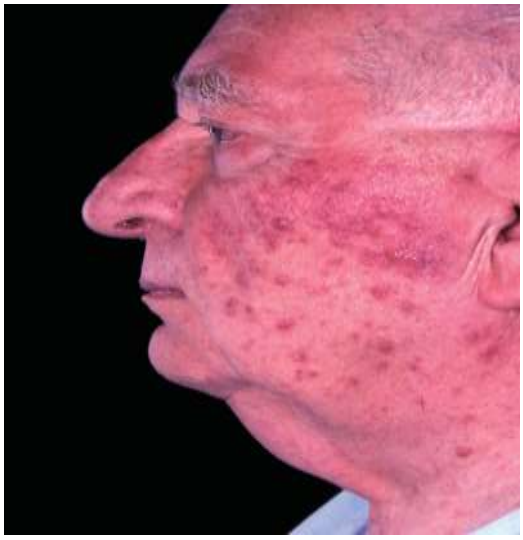
تشتد الإصابة عند إيقاف الدواء، ممايؤدي إلى حالة من الاعتياد.

غالباً المرضى لايربطون بين استخدام الستيروئيد والطفح، حيث استخدام الستيروئيدات يؤدي إلى تحسن سريع وعابر في البداية ممايجعل المريض يعتقد بأنها مفيدة ويصبح لدينا حلقة مفرغة.

أحياناً حتى hydrocortisone 1% قد يسبب وردية ستيروئيدية عند الأطفال[134]، حتى استخدام البخاخات الأنفية قد يسبب وردية ستيروئيدية[135].

تطور طفح حبيبومي شبيه بالوردية بعد استخدام مرهم الـtacrolimus 0.1% لمدة 9 اشهر[136]، تم علاجها بالدوكسي سكلين ولم ينكس الطفح عند إعادة استخدام التاكروليموس.

شكل رقم(10): وردية محرضة بالستيروئيدات.



العلاج:

أول وأهم خطوة في العلاج هي إيقاف الستيروئيد الموضعي المسبب.

يجب تنبيه المريض بحدوث فلير خلال الفترة الأولى، ويمكن التخفيف منها باستخدام ستيروئيد أخف.

وجد المؤلفين أن استخدام الصادات الموضعية أو الجهازية المستخدمة في علاج الوردية البدئية فعال في المرحلة الأولى من سحب الستيروئيدات.

يفيد تطبيق مرهم التاكروليموس[137]، وكريم البيمكروليموس[138-139]، بالرغم من ذكر حالات حدث فيها تفاقم للطفح أو حثت طفوح شبيهة بالوردية.

قد تستغرق الوردية الستيروئيدية عدة أسابيع أو أشهر حتى تحقيق الشفاء.

التهاب جلد ماحول الفم: Perioral dermatitis

التعريف:

هو طفح يتكون من حمامى ثابتة مع حطاطات صغيرة وبثرات بتوزع حول فموي[140].

يدعى الطفح المشابه الذي يصيب جلد الأجفان والمنطقة حول العين بالتهاب الجلد حول العين[141-142].

الوبائيات:

وصف هذا الطفح أول مرة أواخر عام 1950 وبداية عام 1960، ثم أصبح تشخيص شائع 1970 [140].

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

يصيب النساء الشابات بعمر أصغر عادةً من الوردية، كما أنه شائع عند الأطفال، وهو مرض عالمي الانتشار.

الإمراضية:

تم اتهام الاحتشار بالعضيات التالية:

Candida spp.[143]، *Demodex*[144]، *fusiform bacteria*[145]

لكن لم يتم إثبات دور أي منها.

كما اتهمت العديد من المخرشات والمحسسات مثل معجون الأسنان أو الإحتكاك بذقن الشريك[141].

ترتفع نسبة المرض عند مرضى التهاب الجلد التأتبي[146]، حيث يعاني مرضى التأتب من سوء وظيفة الحاجز الجلدي عن طريق قياس ضياع الماء من الجلد.

رغم شيوع المرض بين النساء الشابات لم يثبت دور مانعات الحمل الفموية.

قد تلعب المزوقات وخاصةً foundation دور بالمرض عن طريق تأثيرها الساد[147].

تعتبر الستيروئيدات الموضعية عامل مهم في الإمراضية، فالاستخدام المنتظم للستيروئيدات القوية موضعياً يؤدي لطفح حطاطي بثري[148-149]، وحتى بعد التعرض القصير[148].

كلما زادت قوة الستيروئيد الموضعي كلما زادت احتمالية ظهور الطفح، حتى الهيدروكورتيزون قادر أحياناً على أن يسبب الطفح[150].

الستيروئيدات الإنشاقية المستخدمة في معالجة الربو قادرة على أن تسبب الطفح[151].

تعد الستيروئيدات الجهازية عامل محرض إضافي[152]، المراهم الستيروئيدية العينية قد تسبب التهاب جلد ماحول العين[142].

التظاهرات السريرية:

يبدأ الطفح فجأةً في الطية الأنفية الشفوية وينتشر بسرعة إلى المنطقة حول الفم ويعف عن حدود الشفتين، ويكون سير المرض متقطع أو مستمر.

أحياناً ينتشر المرض غلى الجبهة والمقطب والأجفان، وفي حالات نادرة قد يقتصر الطفح على منطقة ماحول العين فقط.

الحكة والمضض وحس الحرق هي الأعراض الرئيسية.

الطفح يتكون من حطاطات وبثرات متماثلة صغيرة على أرضية حمامية مع وسوف خفيفة، على شكل مجموعات ناكسة لكنها أقل ثباتاً من الوردية.

قد تسبب الصوابين القاسية، أشعة الشمس، وحتى التماس مع الماء شعور بالإنزعاج.

شكل رقم(11): التهاب جلد ماحول الفم وماحول العين، لاحظ الحمامى والحطاطات والبثرات والحويصلات الحطاطية المتجمعة حول الحجاج وحول الفم وحول الثلمة الأنفية.

التشريح المرضى:

لايوجد الكثير من المعلومات المنشورة عن التشريح المرضي لالتهاب جلد ما حول الفم، ربما يعود ذلك للخوف من التندب التالي للخزعة المأخوذة من الوجه.

في دراسة على 26مريض[153] أبدت الخزع رشاحة من وحيدات النوى حول الأوعية وحول الأجربة مع تبدلات أكزيمائية خفيفة.

في دراسة أخرى على 36 مريض شوهدت موجودات مماثلة بالإضافة لسفاج بشروي، وذمة في الأدمة الحليمية، أحياناً شوهد التهاب حول جرابي مع بثرات جرابية.

الارتشاح الحبيبومي شوهد في حالتين فقط ولم يكشف وجود الجريبية الدويدية *Demodex* mites إلابشكل نادر[154].

التشخيص التفريقي:

الصورة السريرية لالتهاب جلد ماحول الفم مميزة.

يتضمن التشخيص التفريقي: الوردية، التهاب الجلد المثي، التهاب الجلد بالتماس الأرجي، العد الشائع ذو البدء المتأخر، العد الدخني والتهاب جلد ماحول الفم الحبيبومي عند الأطفال.

لايوجد توسع شعريات وتوهج في التهاب الجلد حول الفم على عكس الوردية.

يصيب التهاب الجلد المثي المنطقة الأنفية الشفوية، لكنه لايمتد للمنطقة حول الفم ويصيب الفروة والأذن والحاجبين أيضاً.

لايعف التهاب الجلد بالتماس الأرجي عن حافة الشفة كما يفعل التهاب الجلد حول الفم، ولكنه قد يشكل معضلة تشخيصية لاتحل إلا باختبار الرقعة أحياناً.

يترافق العد الشائع بزؤانات وحطاطات أكبر وكيسات أحياناً، كما أنه أوسع انتشاراً واستجابته للعلاج أبطأ.

قد يكون من الصعب تفريق العد الدخني عن التهاب جلد ماحول الفم، إذا كان العد الدخني محصور بالمنطقة حول الفم، عندئذٍ نلجأ للتشريح المرضي الذي يفرق بينهما حيث العد الدخني حبيبومي دائماً.

وبشكل مشابه قد يصعب تمييز التهاب جلد ماحول الفم عن التهاب جلد ماحول الفم الحبيبومي عند الأطفال إذا اقتصر الأخير على المنطقة ماحول الفم، لكنه لايعف عن حافة الشفة ولايتظاهر ببثرات ويصيب الأطفال الذكور غالباً واللذين هم من أصل إفريقي-كاريبي.

الإنذار:

غالباً يشفى الطفح بعد علاج قصير بالصادات واسعة الطيف[155].

النكس نسبته قليلة[156]، لكنه إذا لم يعالج وتم الاستمرار بتطبيق الستيروئيدات الموضعية قد يستمر المرض لسنوات[157].

العلاج:

من المهم إيقاف الستيروئيدات والمزوقات.

يجب تنبيه المريض إلى إمكانية حدوث هجمة بعد إيقاف الستيروئيدات الموضعية.

٤ أسابيع من العلاج الجهازي بالتتراسكلين غالباً كافية لتحقيق الشفاء، كمايفيد تطبيق التتراسكلين الموضعي[158].

المترونيدازول الموضعي بتركيز 1% فعال[159]، كذلك الإيريثروميسين الموضعي[160].

الاستجابة لكريم البيميكروليموس بتركيز1% أثبتتها دراسات حديثة[161-162].

كانت المعاجة الديناميكية الضوئية المطبقة مرة أسبوعياً لمدة ٤ أسابيع على 14 مريض أكثر فعالية من الكليندااميسين عند مقارنة الجانب الأيمن بالأيسر في دراسة مقارنة[163].

كان الأدابالين فعال في حالة واحدة[164].

العد المتكدس Acne agminata

المرادفات:

الذأب الدخني الوجهي المنتشر.

الحبيبوم الوجهي مجهول السبب ذو السير المتراجع.

يشاهد بشكل رئيسي عند الشباب وصغار البالغين من كلا الجنسين، على الرغم من ذكر حالة عند امرأة يابانية بعمر 71سنة[165].

يتظاهر بشكل حطاطات عديدة وحيدة الشكل متناظرة حمراء بنية تتوزع على الذقن والجبهة والخدين والأجفان.

الآفات تتجمع أحياناً حول الفم، أو حول العين، أو حول الفم لذلك يطلق عليه اسم 'agminata' أي المتكدس، لكن الآفات قد تكون منتشرة بشكل كبير على كامل الوجه لذلك قد يسمى 'disseminatus' أي المنتشر.

عند الضغط بشريحة زجاجية على الآفات الكبيرة تظهر لدينا علامة هلام التفاح التي تشير للطبيعة الحبيبومية النسيجية للمرض، والتي قد تحتوي على مركز متجبن.

لايوجد ارتباط ثابت بين الآفات والجريبات الشعرية[166].

المرض يميل لأن يكون ذو سير محدد، إذ يشفى خلال أشهر قليلة وحتى سنتين.

في بعض الحالات ذكر حدوث تندب، وذكرت بعض التقارير امتداد الطفح إلى خارج حدود الوجه في حالات نادرة[167].

الصورة السريرية للحالات النموذجية مميزة ولا تشابه العد الشائع أو الوردية، حيث المظاهر المميزة للعد الشائع والوردية لاتتجلى في هذا المرض.

التسمية (ذأب دخني منتشر) تعود لتصنيف تاريخي حيث اعتبر العد المتكدس تظاهرة سلية، ولكنه لم يتم إثبات التدرن كمسبب ويعتبر المرض حالياً كيان مستقل مميز.

التسمية الحالية (الحبيبوم الوجهي مجهول السبب ذو السير المتراجع) تبدو أكثر مناسبة، لأنها لا تتضمن الربط بين العد المتكدس والعد الشائع أو التدرن[168].

شكل رقم(12): حطاطات بلون الجلد وبنية متناثرة مع تشريح مرضي يظهر التهاب حبيبومي مع تجبن مما يوجه نحو ذاب دخني منتشر.

الإمراضية لاتزال غير معروفة.

يعتبر حالياً شكل حبيبومي ذاتي الشفاء من الوردية، وعلى الرغم من التوزع المشابه للآفات مع الوردية إلا أن سير المرض والإصابة المتساوية بين الذكور والإناث تتناقض مع الوردية.

من الصعب تمييز العد المتكدس عن الساركوئيد صغير الحطاطات.

استجابة العد المتكدس للتراسكلين أو الإيزوتريتونوين متغايرة، الدابسون قد يكون فعال[169]، كما ذكرت استجابة على جرعات صغيرة من البريدلون[170].

تم شفاء حالة واحدة من العد المتكدس بعد استعمال جرعة 100 mg clofazimine ثلاث مرات اسبوعياً خلال 8أسابيع[171].

التهاب جلد ماحول الفم الحبيبومي عند الأطفال

Granulomatous perioral dermatitis in children

المرادفات:

الطفح الوجهي عند الأطفال ذوي الأصول الإفريقية الكاريبية.

التهاب الجلد حول الفم لجيانوتي.

التهاب جلد حول الفم الحبيبومي.

التهاب الجلد الحبيبومي الشبيه بالساركوئيد.

هذا الطفح المشاهد عند الأطفال قبل البلوغ، ربما يمثل شكل شبابي من التهاب جلد ماحول الفم أو العد المتكدس.

يعتبر شائع نسبياً عند الأطفال من أصول إفريقية_كاريبية.

يقتصر الطفح على الوجه حيث يتجمع حول الفم، العين والأذن[175-174-173-172].

على عكس التهاب جلد ماحول الفم لايعف الطفح عن حافة الشفاه ولايوجد بثرات.

نسيجياً يوجد التهاب غير نوعي مع فرط تقرن، الالتهاب غالباً حبيبومي وفي معظم حالاته حول جريبي ولكن ليس دائماً.

قد يترافق الطفح مع التهاب أجفان.

ذكرت حالات من ترافق الطفح مع آفات على الجذع والأطراف والشفر الكبير[176].

الشفاء التام يحدث عادةً بعدعدة أشهر، وذلك بشكل عفوي أو تالي للمعالجة.

في بعض الحالات قد تحدث ندبات تنقرية، المعالجة بالإيريثروميسين الجهازي أو الميترونيدازول الموضعي يبدو أنها تسرع الشفاء.

استجابة جيدة حدثت بعد العلاج بالمينوسكلين و التاكروليموس الموضعي[177].

شكل رقم(13): التهاب جلد ماحول الفم الحبيبومي، لاحظ حطاطات زهرية متجانسة ذات شكل واحد متجمعة في المنطقة حول الفم.

تقيح جلد الوجه Pyoderma faciale

يعرف أيضاً بالوردية الصاعقة، ومن غير المعروف هل هذه الحالة تمثل شكل من الوردية أو العد الشائع أم هي كيان مستقل.

تقيح جلد الوجه يصيب بشكل رئيسي النساء البالغات، يبدأ كطفح شديد ومفاجئ مكون من بثرات وتورمات كيسية قد تتصل مع بعضها بجيوب.

توجد حمامى ووذمة ملحوظة، الزؤانات غائبة ولاتوجد المظاهر الواضحة للعد الشائع أو الوردية[178-179].

لاتوجد قصة سابقة للعد الشائع، وتتطور بعض الحالات خلال الحمل ممايقترح السبب الهرموني كآلية مرضية.

بعض الحالات قد تكون تالية للعلاج بـ interferon α-2B and ribavirin المستخدمين في علاج التهاب الكبد C[180].

وكما هو واضح من الاسم يصيب الطفح الوجه، حيث يصيب الخدين والذقن والأنف والجبهة، قد تحدث أشكال موضعة تصيب الخدين وخط الفك والذقن.

شكل رقم(14): الوردية الصاعقة، لاحظ لويحة حمامية على الخد مرصعة بالبثرات.

الزرع من القيح المأخوذ من الآفات قد يكون عقيم، أو يظهر عنقوديات بشروية أوعدية بروبونية، وهذا يفيد في نفي الخمج بسلبيات الغرام.

تندب شديد قد يتطور في العديد من الحالات.

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

تم تخفيض البريدنوزولون خلال 3 أسابيع وتم الاستمرار بالإيزوتريتينوين لـ 4 أشهر[179].

عالج آخرون المرضى بالستيروئيدات الموضعية متوسطة القوة بالمشاركة مع الإيزوتريتينوين الجهازي[181].

استخدمت علاجات أخرى مثل الصادات الجهازية[178]، UVB, benzoyl peroxide، والدابسون[182].

حبيبومات الوجه اللاخمجية مجهولة السبب

Idiopathic facial aseptic granuloma

يتظاهر هذا الكيان الموصوف حديثاً على شكل عقيدات التهابية سليمة تصيب وجه الأطفال بين عمر 8 شهور و13 سنة[183].

معظم الحالات تصيب الخدين، والعديد منها وحيد، والآخر يحوي آفتين أو ثلاث.

نسيجياً يلاحظ حبيبومات أدمية تتكون من ناسجات ولمفاويات مع العديد من الخلايا العرطلة نمط الجسم الأجنبي.

تستمر الآفات عادةً 11 شهر أو أكثر.

التربينافين الموضعي

Tobical Terbinafine

مقدمة:

التربينافين مضاد فطري واسع الاستخدام كثيرا ينتمي لعائلة Allylamines.

آلية التأثير:

يثبط التربينافين تصنيع ergosterol من خلال تثبيط أنزيم السكوالين إيبوكسيداز squalene epoxidase، الأنزيم الذي يحول السكوالين لأوكسيد لسكوالين[184].

نفاد الإرغوستيرول ينتج عنه عدم استقرار غشائي وفرط نفوذية، لذلك يعتبر التربينافين قاتل فطري fungicida نتيجة لتراكم السكوالين داخل الخلية الفطرية، الأمر الذي يحرض موت الخلية الفطرية.

يمتلك التربينافين فعالية مضادة للالتهاب[185]، حيث يثبط التصاق الخلايا عديدة النوى مع البطانة الوعائية، يمنع الجذب الكيماوي، ويثبط سبيل 5-lipoxygenase الالتهابي[186-187].

الدراسات الحديثة أظهرت أن التربينافين لديه فعالية مضادة للبكتريا خفيفة عند مشاركته مع الـbenzoyl peroxide[188].

هناك دلائل على كون التربينافين لديه خاصية كنس الجذور الحرة[189-190].

وجد أن allylamines , ciclopiroxolamine لديها أقوى فعالية مضادة للالتهاب من بين الأدوية المضادة للفطور، والـ ketoconazole يمتلك فعالية متوسطة مضادة للالتهاب[185].

الخصائص المضادة للالتهاب هي التي ستعتمد عليها هذه الدراسة في معالجة الوردية الحطاطية البثرية.

الحرائك الدوائية:

يمتلك التربينافين ألفة عالية للدسم، ويخترق الطبقة المتقرنة بكفاءة ويبقى فيها مدة مطولة بعد التطبيق، حيث يبقى بتركيز فعال منخفض حتى 7 أيام بعد التطبيق[191].

الامتصاص الجهازي منخفض تماماً، إذ لايتعدى الإطراح الكلوي نسبة 5-3%، وهذه الكمية تعتبر مهملة سريرياً وحيوياً[191].

استقلابه كبدي لكن فعاليته مستقلة عن Cytochrome P450 Enzyme system.

الاستطبابات:

- الفطور الجلدية: سعفة القدم-سعفة اليد-سعفة الجسد-السعفة الإربية.
- النخالية المبرقشة.
- المبيضات البيض.

الجرعة:

يتوافر التربينافين الموضعي على شكل كريم أو محلول أو محلول بخاخ بتركيز 1%.
سعفة القدم-سعفة اليد: مرتين باليوم على المنطقة المصابة حتى التحسن السريري (ليس أكثر من 4 أسابيع).
سعفة الجسد-السعفة الإربية-النخالية المبرقشة: مرة يوميا لمدة أسبوع (ليس أكثر من 4 أسابيع).

التصنيف الحملي: B

الأطفال: لم يحصل على موافقة الـ FDA بعد.

التأثيرات الجانبية:

التهاب جلد تماس تخريشي يزداد بالتطبيق الكتيم.
التهاب جلد تماس أرجي للمادة الفعالة أو السواغ.
ارتكاس شروي (نادراً).

المترونيدازول الموضعي

Topical Metronidazole

مقدمة:

المترونيدازول هو مركب صنعي فعال ضد الأوالي والجراثيم اللاهوائية.

آلية التأثير:

يوقف المترونيدازول تصنيع الحمض النووي عن طريق عرقلة وتقطيع شريط الـ DNA، كما يمتلك فعالية مضادة للالتهاب حيث يثبط هجرة الكريات البيض، ينقص إنتاج الجذور الحرة مثل

hydrogen peroxide الذي يؤدي لتخريب النسج، ويكبح الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا[192-193].

الحرائك الدوائية:

ينتج عن التطبيق الموضعي امتصاص جهازي ضعيف، حيث لاتتعدى الكمية الممتصة جهازياً 1% من التوافر المصلي بعد إعطاء جرعة فموية وحيدة من المترونيدازول 250ملغ[194].

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

الاستطبابات:

الآفات الالتهابية في الوردية.

الجرعة:

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

التركيز 1% يطبق مرة يومياً على المناطق المصابة.

التركيز 0.75% يطبق مرتين يومياً على المناطق المصابة.

الحمل: B

الأطفال: الأمان والفعالية غير مدروسة.

التأثيرات الجانبية:

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

الأقل شيوعاً:تفاقم العد أو الوردية.

النادرة:التهاب جلد تماسي أرجي أوتحسسي.

طفح، صداع، غثيان، اعتلال أعصاب محيطي.

التداخلات الدوائية:

الوارفرين-ايتانول.

ثانياً: الدراسة العملية

الملخص:

خلفية الدراسة:

الوردية مرض جلدي مزمن تصيب الوجه بشكل رئيسي.

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

توجد دراسات قليلة عن دور مضادات الفطور من زمرة الإيميدازول كالكيتونازول والبيفونازول في معالجة الوردية بالاعتماد على خاصيتها المضادة للالتهاب.

تم تصميم هذه الدراسة لتقييم فعالية وأمان مضاد فطري موضعي من زمرة أخرى هو كريم التربينافين 1% في علاج الوردية ومقارنة هذه الفعالية بالمترونيدازول جل 1% الدواء المستخدم منذ مدة طويلة والمدروس والمعروف بفعاليته في علاج الوردية.

طريقة ومواد الدراسة:

تم إدراج 80 مريض لديهم وردية خفيفة لمتوسطة الشدة مشخصين سريرياً وتقسيمهم لمجموعتين بطريقة عشوائية. المجموعة الأولى تم تطبيق كريم التيربينافين 1% مرتين باليوم على الآفات مع واقي شمسي فيزيائي لمدة ثمانية أسابيع، والمجموعة الثانية تم تطبيق جل المترونيدازول 1% مرتين باليوم على الآفات مع واقي شمسي فيزيائي لمدة ثمانية أسابيع وذلك ضمن دراسة علاجية مضبوطة غير معماة.

النتائج:

66 مريض أتموا الدراسة، 34 مريض ضمن مجموعة التيربينافين كريم 1% و32 مريض ضمن مجموعة الميترونيدازول جل 1% ولم يكن هناك فرق إحصائي هام من ناحية العمر والجنس ومدة الشكاية وشدة المرض بين المجموعتين.

أولاً: مقدمة البحث:

الوردية مرض جلدي مزمن شائع يصيب الوجه بشكل رئيسي.

له تأثيراته المشوهة والنفسية على المدى الطويل على حياة المرضى.

تنوعت علاجات هذا المرض ولكن مضادات الفطور من عائلة Allylamine sكالتيربينافين التي تمتلك خاصية مضادة للالتهاب (الآلية الالتهابية تلعب دور رئيسي في إمراضية الوردية) لم تقيم بعد في علاجات الوردية حيث توجد تقارير قليلة غير منشورة عن علاج الوردية بالتيربينافين الجهازي[196-195] لذلك قمنا بدراسة فعالية وأمان التيربينافين الموضعي 1% كريم في علاج الوردية الحطاطية البثرية خفيفة لمتوسطة الشدة لتجنب التأثيرات الجهازية للعلاج بالطريق العام ومقارنتها بدواء معروف في علاج الوردية ويملك خاصية مضادة للالتهاب هو المترونيدازول1% جل.

مبررات الدراسة:

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

هدف الدراسة:

تقييم فعالية وأمان التيربينافين الموضعي كريم 1% في علاج الوردية الحطاطية البثرية خفيفة لمتوسطة الشدة ومقارنته مع فعالية وأمان المترونيدازول الموضعي جل 1% .

ثانياً: طرق ومواد الدراسة:

مكان الدراسة:

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

مدة الدراسة:

امتدت لمدة عام واحد (2/2015_2/2016).

معايير الدراسة:

معايير الدخول:

- مرضى الوردية الحطاطية البثرية من الدرجة الخفيفة إلى المتوسطة المشخصين سريرياً والذين يحققون المعايير التالية:
- جميع المرضى لديهم حطاطات حمامية مع أو بدون بثرات، حمامى وجهية مستمرة مع أو بدون توسع شعريات.
- العدد الكلي للحطاطات لايتجاوز 30حطاطة.
- العدد الكلي للبثرات لايتجاوز 30 بثرة.
- فترة شهر على الأقل قبل الدراسة خالية من المعالجة الجهازية أو الموضعية لكل من الستيروئيدات أو الصادات أو الرتينوئيدات.
- موافقة مستنيرة للمشاركة بالبحث.
- أن يكون هناك وسيلة تواصل مع المريض(هاتف).

معايير الاستبعاد:

- مرضى الوردية الحطاطية البثرية الشديدة التي تتميز بوجود لويحات التهابية ووذمة وجهية.
- عدد الحطاطات أو البثرات يتجاوز الـ 30.
- الحامل أو المرضع.
- العمر أصغر من ١٨سنة.

حجم العينات ومجموعتى الدراسة:

هذه الدراسة هي دراسة سريرية مستقبلية غير معماة مضبوطة بشاهد Prospective,open label,controlled clinical trail .

تم حساب حجم العينة حسب معادلة ريتشارد جيجر وكان 80 مريض تم فرزهم عشوائياً إلى مجموعتين كل منهما 40 مريض.

المجموعة الأولى:

شملت 40 مريض تمت معالجتهم بالتيربينافين كريم 1% مرتين باليوم لمدة 8أسابيع مع واقي شمسي فيزيائي SPF=30 بحيث تم تقييم شدة المرض عند أول مراجعة وبفاصل كل أسبوعين. تم سؤال المرضى خلال كل مراجعة عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية للمعالجة. أكمل 34 مريض الدراسة و6 مرضى لم يكملوا الدراسة(بعضهم لم يراجع والآخر لم يلتزم بتعليمات العلاج).

المجموعة الثانية:

شملت 40 مريض تمت معالجتهم بالمترونيدازول جل 1% مرتين باليوم ولمدة 8أسابيع مع واقي شمسي فيزيائي SPF=30 بحيث تم تقييم شدة المرض عند أول مراجعة وبفاصل أسبوعين. تم سؤال المرضى خلال كل مراجعة عن الأعراض الشخصية والتأثيرات الجانبية للمعالجة. أكمل 32 مريض الدراسة و8 مرضى لم يكملوا الدراسة(بعضهم لم يراجع والآخر لم يلتزم بتعليمات العلاج) .

طريقة إجراء الدراسة:

• فرز المرضى إلى مجموعتي الدراسة:

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

• استمارة المريض:

- اسم المريض الثلاثي.
- عمر المريض.
- الجنس.
- الإقامة.
- المهنة.
- رقم الهاتف.
- رقم بطاقة المستشفى.
- السوابق الشخصية (الدوائية والمرضية).
- التقييم: جدول رقم(1): مشعرات الاستجابة وفترات المراقبة.

	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية (٢أسبوع)	الزيارة الثالثة (٤أسابيع)	الزيارة الرابعة (٦أسابيع)	الزيارة الخامسة (٨أسابيع)
الحمامى(مشعر)					
توسع الشعريات(مشعر)					
الحطاطات(مشعر-عدد).					
البثرات(مشعر-عدد).					

١٠.الأعراض الشخصية الملاحظة أثناء تطبيق العلاج.

• الموافقة المستنيرة:

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

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب
مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي
-*-

التصنيف : .....
الموضوع : .....
الرقم : .....

موافقة مستنيرة

استمارة الموافقة على المشاركة في البحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: فعالية التيربيتافين الموضعي بتركيز ١% في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

وصف البحث: فحص مرضى وردية الوجه المراجعين لمشفى الامراض الجلدية والزهرية فحصاً سريرياً بالتأمل والجس ثم تطبيق المعالجة و إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث: دراسة سريرية لتقييم فعالية التيربينافين الموضعي ١% في علاج الوردية الحطاطية البثرية.

شروط المشاركة في البحث:

المشاركة في البحث **طوعية** لا إكراه فيها.

لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.

لا يترتب على المشارك في البحث أي **تكاليف**.

سيتم فحص المشارك فحصاً سريرياً مع تطبيق العلاج .

تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي **السر** والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك/ المشاركة في البحث

اسم المشارك / المشاركة .....

أقر بأنني قرأت هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي يجريه الطبيب محمد عابدة في مسشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ...../...../..... توقيع المشارك/ المشاركة:.....

يُملأ من قبل الباحث

أقر بأنني شرحت للمشارك هذه المعلومات الواردة أعلاه بلغة مفهومة، وقد رحبت بتلقي أي أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

دمشق في ...../...../..... توقيع الباحث.....

• المداخلات المطبقة على المرضى:

- الاستجواب والفحص السريري.
- ملء استمارة المريض.
- تصوير الآفات وحفظها في ملف على الحاسوب.
- معالجة المرضى بإحدى الدواءين.

• متابعة المرضى:

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

• كيفية تقييم نتائج الدراسة:

تم تقييم الفعالية العلاجية من خلال المشعرات الأربعة السريرية الرئيسية للوردية الموضحة بالجدول التالي[197]:

جدول رقم (2):تقييم شدة الوردية الحطاطية البثرية من خلال المشعرات الأربعة السريرية الرئيسية:

Rosacea severity rating.

	Severity scale			
	0	1	2	3
Erythema	None	Mild	Moderate	Severe
Papules	0	1–10	11–20	21–30
Pustules	0	1–10	11–20	21–30
Telangiectasia	None	Mild	Moderate	Severe

الشكل (15) درجات الحمامى: A:خفيفة-B:متوسطة-C:شديدة[198].

يوضح الشكل (16):درجات توسع الشعريات من اليمين لليسار : خفيفة-متوسطة-شديدة[198].

تم حساب نسبة التحسن الوسطية بالنسبة لكل مشعر على حدا من بداية أول مراجعة حتى آخر مراجعة، كما تم حساب نسبة التحسن الوسطية الإجمالية للمشعرات مجتمعة لتقييم معدل الاستجابة الوسطي الإجمالي لكل مجموعة.

وكما تم حساب نسبة التحسن الكلية للمرضى كمايلي:

[مشعر الشدة (الإجمالى) قبل العلاج - مشعر الشدة (الإجمالى) بعد العلاج] × ١٠٠

مشعر الشدة (الإجمالي) قبل العلاج

وتقسيم الاستجابة إلى 4 درجات كمايوضح بالجدول التالي[197]:

جدول رقم (3): يوضح درجات الاستجابة على العلاج:

استجابة ممتازة	استجابة جيدة	استجابة متوسطة	استجابة سيئة
90-100%	75-89%	50-74%	أقل من 50

جمع النتائج وتحليلها:

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

ثالثاً: النتائج:

▪ الدراسة الوصفية الإحصائية للعينة:

أكمل الدراسة 66 مريض من أصل 80 حيث تم تسجيل أرقام المرضى وطريقة علاجهم إضافة للعمر، الجنس، مدة الشكاية، درجة الحمامى والمشعر الموافق لها، درجة توسع الشعريات والمشعر الموافق لها، عددالحطاطات والمشعر الموافق لها، عدد البثرات والمشعر الموافق لها،ومعدل الاستجابة الوسطي بكل مشعر بعد كل أسبوعين من العلاج، ثم معدل الاستجابة الوسطي النهائي بعد ثمانية أسابيع، وأخيراً حساب نسبة التحسن الكلية.

كما تمت دراسة التأثيرات الجانبية للمعالجة في كل مجموعة ومقارنتها مع التأثيرات الجانبية للمعالجة في المجموعة الثانية.

• توصيف العينة:

سندرس صفات العينة المأخوذة من حيث توزعها على طريقة العلاج، التركيب الجنسي لكل مجموعة، وسطي العمر، وسطي مدة المرض،وسطي مشعر الحطاطات لكل مجموعة قبل وبعد العلاج، وسطي مشعر البثرات لكل مجموعة قبل وبعد العلاج، وسطي مشعر الحمامى لكل مجموعة قبل وبعد العلاج، وسطي مشعر توسع الشعريات لكل مجموعة قبل وبعد العلاج،حساب نسبة الاستجابة الوسطية النهائية لكل مجموعة بالنسبة لكافة المشعرات ومقارنتها بين المجموعتين، حساب نسبة المرضى اللذين حققوا استجابة (ممتازة-جيدة-متوسطة-سيئة) في كل مجموعة والمقارنة بين المجموعتين، التأثيرات الجانبية للمعالجة في كل مجموعة ومقارنتها مع التأثيرات الجانبية للمعالجة في المجموعة الثانية.

أولاً:طريقة العلاج:

أكمل66 مريض الدراسة من أصل 80 مريض، توزعوا على مجموعتين 34 مريض عولجوا بالتربينافين كريم1% (المجموعة الأولى)، 32 مريض عولجوا بالميترونيدازول جل1% (المجموعة الثانية.

يوضح الجدول رقم(4): توزع المرضى على مجموعتي الدراسة.

طريقة العلاج	عدد	%
تيربينافين كريم 1%	34	51.5
ميترونيدازول جل1%	32	48.5
المجموع	66	100

من الجدول السابق نجد أن العينتين تقريبا متجانستين من حيث نسبة المرضى المعالجين بالتربينافين والمرضى المعالجين بالمترونيدازول.

ثانياً: العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين ٢٢-٧٠ سنة وتم حساب وسطي الأعمار والانحراف المعياري في كلا المجموعتين وحساب الإختلاف الإحصائي في الجدول التالي:

جدول رقم (5):يوضح وسطي أعمار المرضى في كلا المجموعتين:

	تربينافين (٣٤)مريض	مترونيدازول(٣٢)	قيمة P
العمر (الوسطي)	49 سنة	46.6 سنة	*P=0.452
الانحراف المعياري	10.8061	10.4098	

Student's *t*-test:*

من الجدول نجد قيمة p=0.452 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي ليس هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لعمر المرضى.

ثالثاً:مدة المرض:

تراوحت مدة المرض بين ٣ شهور و ٧ سنوات وتم حساب وسطي مدة المرض في كلا المجموعتين وحساب الانحراف المعياري وحساب الإختلاف الإحصائي في الجدول التالي:

جدول رقم (6): يوضح وسطي مدة المرض في كلا المجموعتين:

	تربينافين(٣٤) مريض	مترونيدازول(٣٢)مريض	قيمة P
مدة المرض(الوسطي)	2.7سنة	2 سنة	*P=0.178
الانحراف المعياري	1.72	1.60	

Mann–Whitney *U*-test:*

من الجدول نجد قيمة0.178=p وهي أكبر من 0.05 وبالتالي ليس هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين بالنسبة للمدة الوسطية للمرض.

رابعاً: الجنس:

عدد المرضى الإناث بلغ ٤٧ مريضة، وعدد المرضى الذكور بلغ ١٩ مريض.

يوضح الجدول رقم (7) نسبة الذكور والإناث في كلا المجموعتين:

الجنس	تربينافين(٣٤) مريض	مترونيدازول(٣٢) مريض	الإجمالي: عدد-%	قيمة P
الذكور	(%26.5) 9	(% 31.25) 10	(28.8%)19	*P=0.668
الإناث	(%73.5) 25	(%68.75) 22	(71.2%)47	

Chi-square test:*

من الجدول نجد قيمة p=0.668 وهي أكبرمن 0.05 ليس هناك اختلاف إحصائي في توزع الذكور والإناث بينالمجموعتين.

خامساً: الحطاطات:

جدول رقم (8): توزع مشعر الحطاطات بين مجموعتي الدراسة قبل وبعد انتهاء العلاج:

		التربينافين(34) مريض عدد-%	المترونيدازول (32)مريض عدد-%	الإجمالي عدد-%
قبل العلاج	(1)1-10	(52.9%)18	(53.1%)17	(53%)35
	(2)11-20	(32.3%)11	(37.5%)12	(34.8%)23
	(3)21-30	(14.8%)5	(9.4%)3	(12.2%)8
بعد العلاج	0	(26.5%)9	(21.9%)7	(24.2%)16
	(1)1-10	(55.9%)19	(65.6%)21	(60.6%)40
	(2)11-20	(14.7%)5	(6.25%)2	(10.6%)7
	(3)21-30	(2.8%)1	(6.25%)2	(4.6%)3

جدول رقم (9): يوضح تبدل مشعر الحطاطات(الوسطي) خلال الزيارات المتتالية لمجموعة التيربينافين بفاصل أسبوعين:

بدء العلاج	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة
1.6176	1.4154	1.2442	1.1255	0.9412

جدول رقم(10): يوضح تبدل مشعر الحطاطات(الوسطي) خلال الزيارات المتتالية لمجموعة المترونيدازول بفاصل أسبوعين:

بدء العلاج	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة
1.5625	1.4056	1.3108	1.0500	0.9688

جدول رقم(11): يبين تبدل مشعر الحطاطات (الوسطي) والانحراف المعياري بين مجموعتي الدراسة قبل وبعد العلاج وضمن المجموعة نفسها

	تيربينافين(الوسطي)-الانحراف المعياري	ميترونيدازول(الوسطي)-الانحراف المعياري	*P
قبل العلاج	0.7391-1.6176	0.669-1.5625	0.428
بعد العلاج	0.7361-0.9412	0.7399-0.9688	0.484
ضمن المجموعة(P*)	0.00071	0.0012	

Mann–Whitney *U*-test:*

من الجدول نلاحظ لايوجد فرق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لمشعر الحطاطات قبل العلاج بين المجموعتين (P=0.428)، كما لم يلاحظ فرق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لمشعر الحطاطات بعد العلاج(P=0.484). في كل مجموعة كان هناك فرق إحصائي بالنسبة لمشعر الحطاطات قبل وبعد العلاج (P=0.00071بمجموعة التربينافين، P=0.0012 بمجموعة المترونيدازول) وهذا يدل على أن كلا الدوائين فعالين في معالجة الحطاطات.

لحساب نسبة التحسن الوسطية في مشعر الحطاطات تم تطبيق المعادلة التالية:

[مشعر الشدة الوسطي(الحطاطات) قبل العلاج - مشعر الشدة الوسطي(الحطاطات)بعد انتهاء العلاج] × ١٠٠

مشعر الشدة الوسطي(الحطاطات) قبل العلاج

مجموعة التيربينافين: 41.8%

مجموعة المترونيدازول:37.9%

سادساً: البثرات:

جدول رقم(12): يوضح توزع مشعر البثرات بين مجموعتي الدراسة قبل وبعد العلاج:

	الشدة	تيربينافين(34)مر يض: عدد-%	مترونيدازول(32)مر يض: عدد-%	الإجمالي: عدد-%
قبل العلاج	0	(8.8%) 3	(12.5%)4	(10.6%)7
	(1)1-10	(%73.5) 25	(81.25%)26	(77.3%)51
	(2)11-20	(17.7%) 6	(6.25%)2	(12.1%)8
	(3)21-30	0	0	0
بعد العلاج	0	(64.7%)22	(53.13%)17	(59%)39
	(1)1-10	(35.3%)12	(46.87%)15	(41%)27

جدول رقم(13): يوضح تبدل مشعر البثرات(الوسطي) خلال الزيارات المتتالية لمجموعة التيربينافين بفاصل أسبوعين:

بدء العلاج	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة
1.0882	0.8505	0.7102	0.6054	0.3529

جدول رقم(14): يوضح تبدل مشعر البثرات(الوسطي) خلال الزيارات المتتالية لمجموعة المترونيدازول بفاصل أسبوعين:

بدء العلاج	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة
0.9375	0.8152	0.6125	0.5214	0.4688

جدول رقم(15): يوضح تبدل مشعرالبثرات (الوسطي) والانحراف المعياري بين مجموعتي الدراسة قبل وبعد العلاج وضمن المجموعة الواحدة:

	تيربينافين (الوسطي)-الانحراف المعياري	ميترونيدازول(الوسطي)-الانحراف المعياري	*P
قبل العلاج	0.5145-1.0882	0.4353- 0.9375	0.176
بعد العلاج	0.4851-0.3529	0.5071-0.4688	0.248
ضمن المجموعة(*P)	0.001	0.0013	

Mann–Whitney *U*-test:*

من الجدول نلاحظ لايوجد فرق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لمشعر البثرات قبل العلاج بين المجموعتين (P=0.176)، كما لم يلاحظ فرق بين المجموعتين بالنسبة لمشعر البثرات بعد العلاج(P=0.248). في كل مجموعة كان هناك فرق إحصائي بالنسبة لمشعر البثرات قبل وبعد العلاج(P=0.001 بمجموعة التيربينافين، P=0.0013 بمجموعة المترونيدازول) وهذا يدل على أن كلا الدوائين فعالين في معالجة البثرات.

كانت نسبة التحسن الوسطية في مشعرالبثرات بعد انتهاء العلاج والتي تم حسابها بالمعادلة التالية:

[مشعر الشدة الوسطي(البثرات) قبل العلاج - مشعر الشدة الوسطي(البثرات)بعد انتهاء العلاج] × ١٠٠

مشعر الشدة الوسطي(البثرات) قبل العلاج

مجموعة التيربينافين: 67.5%.

مجموعة المترونيدازول:50%.

سابعاً: الحمامى:

جدول رقم (16): يوضح توزع مشعر الحمامى بين مجموعتي الدراسة قبل وبعد انتهاء العلاج:

	الشدة	تيربينافين(34)مريض عدد-%	مترونيدازول(32)مريض عدد-%	الإجمالي: عدد-%
قبل العلاج	0	0	0	0%
	1	(55.8%)19	(62.5%)20	(59%)39
	2	(44.2%)15	(37.5%)12	(39%)27
	3	0	0	0
بعد العلاج	0	(41.2%)14	(46.8%)15	(44%)29
	1	(38.2%)13	(40.6%)13	(39.4%)26
	2	(20.6%)7	(12.6%)4	(16.6%)11

جدول رقم (17): يوضح تبدل مشعر الحمامى(الوسطي) خلال الزيارات المتتالية لمجموعة التيربينافين بفاصل أسبوعين:

بدء العلاج	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة
1.4412	1.2215	1.0154	0.8452	0.7941

جدول رقم(18): يوضح تبدل مشعر الحمامى(الوسطي) خلال الزيارات المتتالية لمجموعة المترونيدازول بفاصل أسبوعين:

بدء العلاج	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة
1.3939	1.1432	1.0242	0.7815	0.6563

جدول رقم(19): يوضح تبدل مشعر الحمامى (الوسطي) والانحراف المعياري بين مجموعتي الدراسة قبل وبعد انتهاءالعلاج وضمن المجموعة الواحدة:

	تيربينافين (الوسطي)-الانحراف المعياري	ميترونيدازول(الوسطي)-الانحراف المعياري	**P***
قبل العلاج	1.4412- 0.504	1.3939-0.4962	0.322
بعد العلاج	0.7941-0.7699	0.6563-0.7006	0.261
ضمن المجموعة(P*)	0.0036	0.001	

Mann–Whitney *U*-test:*

من الجدول نلاحظ لايوجد فرق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لمشعر الحمامى قبل العلاج بين المجموعتين (P=0.322)، كما لم يلاحظ فرق بين المجموعتين بالنسبة لمشعر الحمامى بعد العلاج(P=0.261). في كل مجموعة كان هناك فرق إحصائي بالنسبة لمشعر الحمامى قبل وبعد العلاج (P=0.0036 في مجموعة التيربينافين، P=0.001 في مجموعة المترونيدازول) وهذا يدل على أن كلا الدوائين فعالين في معالجة الحمامى

كانت نسبة التحسن الوسطية في مشعر الحمامى بعد انتهاء العلاج التي حسبت بالمعادلة التالية:

[مشعر الشدة الوسطي(الحمامى) قبل العلاج - مشعر الشدة الوسطي(الحمامى)بعد انتهاء العلاج] × ١٠٠

مشعر الشدة الوسطي(الحمامى) قبل العلاج

مجموعة التيربينافين: 45%

مجموعة المترونيدازول: 53%

ثامناً: توسع الشعريات:

جدول رقم (20): يوضح توزع مشعر توسع الشعريات ضمن مجموعتي الدراسة قبل وبعد انتهاء العلاج:

	الشدة	تيربينافين(34)مريض عدد-%	مترونيدازول(32)مريض عدد-%	الإجمالي: عدد-%
قبل العلاج	0	(17.6%)6	(15.6%)5	(16.6%)11
	1	(58.8%)20	(68.8%)22	(63.6%)42
	2	(24.6%)8	(15.6%)5	(19.8%)13
	3	0	0	0
بعد العلاج	0	(20.5%)7	(15.6%)5	(18.2%)12
	1	(70.5%)24	(81.3%)26	(75.8%)50
	2	(8%)3	(3.1%)1	(6%)4

جدول رقم (21): يوضح تبدل مشعر توسع الشعريات(الوسطي) خلال الزيارات المتتالية لمجموعة التيربينافين بفاصل أسبوعين:

بدء العلاج	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة
1.0571	1.0320	1.0142	0.9845	0.8875

جدول رقم(22): يوضح تبدل مشعر توسع الشعريات(الوسطي) خلال الزيارات المتتالية لمجموعة المترونيدازول بفاصل أسبوعين:

بدء العلاج	الزيارة الأولى	الزيارة الثانية	الزيارة الثالثة	الزيارة الرابعة
1.0005	0.9745	0.9325	0.8943	0.8654

جدول رقم(23):يوضح تبدل مشعرتوسع الشعريات(الوسطي)والانحراف المعياري بين مجموعتي الدراسةقبل وبعد انتهاء العلاج وضمن المجموعة الواحدة:

	تيربينافين (الوسطي)- الانحراف المعياري	ميترونيدازول(الوسطي)- الانحراف المعياري	*P
قبل العلاج	1.0571 - 0.6391	1.0005-0.568	0.370
بعد العلاج	0.8857-0.5298	0.8654-0.4037	0.492
ضمن المجموعة(*P)	0.09	0.238	

Mann–Whitney *U*-test: *

من الجدول نلاحظ لايوجد فرق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لمشعر توسع الشعريات قبل العلاج بين المجموعتين (P=0.370)، كما لم يلاحظ فرق بين المجموعتين بالنسبة لمشعر توسع الشعريات بعد العلاج (P=0.261). في كل مجموعة لم يكن هناك فرق إحصائي بالنسبة لمشعر توسع الشعريات قبل وبعد العلاج (P=0.09 في مجموعة التيربينافين، P=0.238 في مجموعة المترونيدازول) وهذا يدل على أن كلا الدوائين غير فعالين في معالجة توسع الشعريات.

تم تقييم المرضى بعد العلاج لحساب متوسط التحسن بالنسبة للمشعرات التي وجد فيها فرق إحصائي بعد انتهاء العلاج كمايلي:

[مشعر الشدة الوسطي(الإجمالي) قبل العلاج - مشعر الشدة الوسطي (الإجمالي)بعد العلاج] × ١٠٠

مشعر الشدة الوسطي(الإجمالي) قبل العلاج

جدول رقم (24): يوضح نسبة التحسن الوسطية في كلا المجموعتين بعد انتهاء العلاج:

المجموعة	نسبة التحسن الوسطية: %	قيمة *P
تيربينافين	49%	0.355
مترونيدازول	46%	

Mann–Whitney *U*-test:*

لم يلاحظ فرق إحصائي بين المجموعتين في نهاية فترة العلاج وبالتالي كلا الدوائين كانا فعالين في معالجة (الحطاطات والبثرات والحمامى).

كما تم حساب معدل الاستجابة الكلية للمرضى في كلتا المجموعتين كمايلي:

[مشعر الشدة الكلي قبل العلاج - مشعر الشدة الكلي بعد العلاج] × ١٠٠

مشعر الشدة قبل العلاج

وتم تصنيف النتائج العلاجية كمايلي:جدول رقم (25):

استجابة ممتازة	استجابة جيدة	استجابة متوسطة	استجابة سيئة
90-100%	75-89%	50-74%	50>

جدول رقم (26): يوضح معدل الاستجابة في مجموعتي الدراسة:

معدل الاستجابة	تيربينافين:عدد-%	مترونيدازول:عدد-%	الإجمالي:عدد-%	قيمة **P***
استجابة ممتازة	(17.6%)6	(15.6%)5	(16.6%)11	**0.771**
استجابة جيدة	(44%)15	(34.4%)11	(39.4%)26	
استجابة متوسطة	(14.7%)5	(28.2%)9	(21.3%)14	
استجابة سيئة	(23.7%)8	(21.9%)7	(22.7%)15	

Chi-square test:*

من الجدول لم نلاحظ فرق إحصائي بين المجموعتين في نهاية العلاج بالنسبة لمعدل الاستجابة حيث كانت قيمة p=0.771>0.05.

تاسعاً:التأثيرات الجانبية:

تضمنت التأثيرات الجانبية الحكة بشكل رئيسي والحمامى وحس الحرق وجميعها كانت خفيفة وعابرة ولم تستدعي إيقاف العلاج من أي مريض.

جدول رقم (27): يوضح التأثيرات الجانبية للعلاج في كلا المجموعتين:

التأثير الجانبي	تيربينافين(34)مريض عدد-%	مترونيدازول(32)مريض عدد-%	الإجمالي:عدد-%	قيمة **P***
الحكة	(41%)14	(28%)9	(34.8%)23	**0.921**
الحمامى	(11.7%)4	(6.25%)2	(9%)6	
حس الحرق	(23.5%)8	(18.75%)6	(21.2%)14	

Chi-square test:*

من الجدول نلاحظ لايوجد فرق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة للتأثيرات الجانبية حيث قيمة p=0.921>0.05.

شكل (17): صورة لمريضة من مجموعة المترونيدازول قبل العلاج (A) وبعد العلاج (B).

شكل (18) صورة لمريضة من مجموعة التيربينافين قبل العلاج (A) وبعد العلاج (B).

رابعاً: التحليل والمناقشة:

أولاً: النتائج العلاجية:

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

في دراستنا فضلنا أن نقارن بين التيربينافين الموضعي والمترونيدازول الموضعي كونه دواء مدروس بشكل جيد ومعروف بفائدته في علاج الوردية الحطاطية البثرية خفيفة لمتوسطة الشدة ويمتلك خاصية مضادة للالتهاب نريد مقارنتها مع الخاصية المضادة للالتهاب للتيربينافين.

بلغ متوسط أعمار مجموعة التيربينافين 49سنة، ومتوسط أعمار مجموعة المترونيدازول 46.6 وكانت قيمة p=0.452 > 0.05 وهذا يدل على عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين من ناحية العمر وبالتالي المجموعتان كانتا متجانستين من حيث العمر.

تراوحت مدة المرض في عينة الدراسة بين 3شهور إلى ٧سنوات وكان متوسط مدة المرض في مجموعة التيربينافين 2.7سنة و2سنة في مجموعة المترونيدازول وكانت قيمة p=0.178 > 0.05 وهذا يدل على عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين من حيث مدة المرض وبالتالي المجموعتان متجانستان من حيث مدة المرض.

من ناحية الجنس كان توزع المرضى في مجموعة التيربينافين(9ذكور-25إناث)، وكان توزع المرضى في مجموعة المترونيدازول(10ذكور-22إناث)، وكانت قيمة p=0.668 > 0.05 وهذا دليل على عدم وجود فرق إحصائي بين المجموعتين من ناحية الجنس والمجموعتان متجانستان من حيث الجنس.

بالنسبة للحطاطات كان متوسط مشعر الحطاطات في مجموعة التيربينافين قبل العلاج 1.6176وفي مجموعة المترونيدازول 1.5625 ولم يكن هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين p=0.428 > 0.05 ، بعد انتهاء العلاج تناقص متوسط مشعر الحطاطات في مجموعة التيربينافين إلى 0.9412 وفي مجموعة الميترونيدازول إلى 0.9688 ولم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين بعد انتهاء العلاج حيث p=0.484 > 0.05 ، وكانت نسبة التحسن الوسطية في مشعر الحطاطات أعلى قليلاً في مجموعت التيربينافين (41.8%)من مجموعة المترونيدازول(37.9%).

بالنسبة للبثرات كان متوسط مشعر البثرات في مجموعة التيربينافين قبل العلاج 1.0882وفي مجموعة المترونيدازول 0.9375 ولم يكن هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين p=0.176 > 0.05 ، بعد انتهاء العلاج تناقص متوسط مشعر البثرات في مجموعة التيربينافين إلى 0.3529وفي مجموعة الميترونيدازول إلى 0.4688 ولم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين بعد انتهاء العلاج حيث

p=0.248 > 0.05 ، وكانت نسبة التحسن الوسطية في مشعر البثرات أعلى في مجموعت التيربينافين (67.5%)من مجموعة المترونيدازول(50%).

بالنسبة للحمامى كان متوسط مشعر الحمامى في مجموعة التيربينافين قبل العلاج 1.4412وفي مجموعة المترونيدازول 1.3939ولم يكن هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين p=0.322 > 0.05 ، بعد انتهاء العلاج تناقص متوسط مشعر الحمامى في مجموعة التيربينافين إلى 0.7941وفي مجموعة الميترونيدازول إلى 0.6563 ولم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين بعد انتهاء العلاج حيث p=0.261 > 0.05 ، وكانت نسبة التحسن الوسطية في مشعر الحمامى أعلى في مجموعة المترونيدازول (53%)من مجموعة التيربينافين(45%).

بالنسبة لتوسع الشعريات كان متوسط مشعر توسع الشعريات في مجموعة التيربينافين قبل العلاج 1.0571وفي مجموعة المترونيدازول 1.0005ولم يكن هناك اختلاف إحصائي بين المجموعتين p=0.370 > 0.05 ، بعد انتهاء العلاج أصبح متوسط مشعر توسع الشعريات في مجموعة التيربينافين 0.8857وفي مجموعة الميترونيدازول 0.8654 ولم يكن هناك فرق إحصائي بين المجموعتين بعد انتهاء العلاج حيث p=0.492 > 0.05 كما لم يكن هناك اختلاف إحصائي قبل وبعد العلاج في كل مجموعة بالنسبة لتوسع الشعريات في مجموعة التيربينافين p=0.09 > 0.05،وفي مجموعة المترونيدازول p=0.238 > 0.05 وبالتالي كلا الدوائين غير فعالين في علاج توسع الشعريات.

بالنسبة لمتوسط التحسن الإجمالي كان في مجموعة التيربينافين49% وفي مجموعة المترونيدازول46%

حيث كان اعلى قليلاً في مجموعة التيربينافين ولكن دون وجود فرق إحصائي بين المجموعتين حيث p=0.355 > 0.05 وبالتالي الدوائين فعاليتهما متقاربة.

أما بالنسبة للمرضى اللذين حققوا استجابة ممتازة فقد كانت الأفضلية بسيطة في مجموعة التيربينافين 17.6%بالمقارنة مع15.6% في مجموعة المترونيدازول، والذين حققوا استجابة جيدة كانت الأفضلية في مجموعة التيربينافين 44% بالمقارنة مع 34.4% في مجموعة المترونيدازول، أما بالنسبة للاستجابة المتوسطة كانت الأفضلية لمجموعة المترونيدازول 28.2%بالمقارنة مع 14.7% بالنسبة لمجموعة التيربينافين،والمرضى الذين كانت استجابتهم سيئة فقد بلغوا 23.7% في مجموعة التيربينافين بالمقارنة مع 21.9%في مجموعة المترونيدازول.

لكن بالمجمل لم يوجد اختلاف إحصائي بين المجموعتين من حيث نسبة الاستجابة الكلية حيث كانت قيمة p=0.771 > 0.05.

ثانياً: مناقشة التأثيرات الجانبية:

كانت التأثيرات الجانبية خفيفة وعابرة ولم تستلزم إيقاف الدواء وقد اقتصرت بشكل رئيسي على الحكة التي بلغت نسبتها 41% في مجموعة التيربينافين وهي أعلى من مجموعة المترونيدازول حيث بلغت 28%، وجاء بالمرتبة الثانية حس الحرق حيث بلغ في مجموعة التيربينافين 23.5% وهو أعلى من مجموعة المترونيدازول حيث بلغ 18.75%،وأخيراً الحمامى العابرة وبلغت 11.7% في مجموعة

التيربينافين بالمقارنة مع 6.25% في مجموعة المترونيدازول.لكن كانت قيمة p=921 < 0.05 وبالتالي لايوجد فرق إحصائي بالنسبة للتأثيرات الجانبية بين المجموعتين.

خامساً: المقارنة مع الدراسات العالمية

مقارنة مع الدراسة الشبيهة بدراستنا التي أجريت في تركيا بين عامي 2006-2007[197]&.

197&: Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0.75% metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea
Zehra Aşiran Serdar and Şirin Yaşar
Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Dermatology, Istanbul, Turkey

جدول رقم (28): يوضح مقارنة مجموعة التربينافين بدراستنا مع مجموعة التيربينافين في الدراسة التركية:

	دراستنا	دراسة Zehra Aşiran Serdar& and Şirin Yaşar
عدد المرضى	34	16
الجنس	9 (26.5%) ذكور-25(73.5%)إناث	13(81.3%)إناث-(18.2%) 3 ذكور
العمر (الوسطي)	49 سنة	50.12 سنة
مدة المرض (الوسطي)	2.7 سنة	3 سنوات

جدول رقم(29): يوضح مقارنة مجموعة المترونيدازول بدراستنا مع مجموعة الميترونيدازول في الدراسة التركية:

	دراستنا	دراسة Zehra Aşiran Serdar& and Şirin Yaşar
عدد المرضى	32	16
الجنس	10 (31.25 %) ذكور-22(68.75%) إناث	4 (25.0%) ذكور-(75.0%) 12 إناث
العمر (الوسطي)	46.6 سنة	50.50 سنة
مدة المرض (الوسطي)	2 سنة	1.5 سنة

بالنسبة لنسبة التحسن الإجمالية بعد انتهاء العلاج:
جدول (30): مقارنة التحسن الوسطي بدراستنا في مجموعة التيربينافين مع التحسن الوسطي في مجموعة التيربينافين في الدراسة التركية:

	دراستنا	دراسة Zehra Aşiran Serdar& and Şirin Yaşar

نسبة الاستجابة الوسطية	49%	55%

كانت نسبة التحسن االوسطية متقاربة في كلا الدراستين.

جدول (31):مقارنة التحسن االوسطي بدراستنا في مجموعة المترونيدازول مع التحسن الوسطي في مجموعة المترونيدازول في الدراسة التركية:

	دراستنا	دراسة Zehra Aşiran Serdar & and Şirin Yaşar
نسبة الاستجابة الوسطية	46%	45%

كانت نسبة التحسن الوسطية متشابهة في كلا الدراستين.
في كلا الدراستين لم يكن هناك استجابة علاجية بالنسبة لمشعر توسع الشعريات .

بالنسبة لمعدل الاستجابة الكلي:
جدول (32) مقارنة الاستجابة الكلية في مجموعة التيربينافين مع الاستجابة الكلية في مجموعة التيربينافين في الدراسة التركية:

معدل الاستجابة	دراستنا(34) مريض	دراسة Zehra Aşiran Serdar & and Şirin Yaşar (16) مريض
استجابة ممتازة	6(17.6%)	3 (18.8%)
استجابة متوسطة	15(44%)	7 (43.8%)
استجابة خفيفة	5(14.7%)	2 (12.5%)
استجابة سيئة	8(23.7%)	4 (25%)

نلاحظ أن النتائج متقاربة مع الدراسة التركية*

جدول (33): مقارنة الاستجابة الكلية في مجموعة المترونيدازول مع الاستجابة الكلية في مجموعة المترونيدازول في الدراسة التركية:

معدل الاستجابة	دراستنا(32)مريض	دراسة Zehra Aşiran Serdar & and Şirin Yaşar (16)مريض
استجابة ممتازة	5(15.6%)	2 (12.5%)
استجابة متوسطة	11(34.4%)	6 (37.5%)
استجابة خفيفة	9(28.2%)	4 (25%)
استجابة سيئة	7(21.9%)	4 (25%)

نلاحظ أن النتائج كانت متقاربة مع الدراسة التركية*

بالنسبة للتأثيرات الجانبية:

جدول (34): مقارنة التأثيرات الجانبية في مجموعة التيربينافين مع التأثيرات الجانبية في مجموعة التيربينافين في الدراسة التركية:

التأثيرات الجانبية	دراستنا(34)مريض	دراسة Zehra Aşiran Serdar[&] and Şirin Yaşar(16)مريض
الحكة	14(41%)	6(37.5%)
الحمامى	4(11.7%)	2(12.5%)
حس الحرق	8(23.5%)	3(18.75%)

كانت النتائج متقاربة مع الدراسة التركية[*]

جدول(35): مقارنة التأثيرات الجانبية في مجموعة المترونيدازول مع التأثيرات الجانبية في مجموعة المترونيدازول في الدراسة التركية:

التأثيرات الجانبية	دراستنا(32)مريض	دراسة Zehra Aşiran Serdar[&] and Şirin Yaşar (16)مريض
الحكة	9(28%)	4(25%)
الحمامى	2(6.25%)	2(12.5%)
حس الحرق	6(18.75%)	2(12.5%)

كانت النتائج متقاربة مع الدراسة التركية[*]

وبالمقارنة مع دراسة د.سهر الصفدي[(3)&&]:

&& العد الوردي- بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية-د.سهر الصفدي- إشراف: أ.م.د: لينة الحاج ابراهيم.

جدول رقم (36): مقارنة العمر والجنس ومدة الشكاية بدراستنا مع دراسة الدكتورة سهر الصفدي.

	الجنس	وسطي العمر	مدة الشكاية
دراستنا	71.2%إناث-28.8%ذكور	47.5 سنة	2.5 سنة
دراسة:د.سهر[&&]	65%إناث-35%ذكور	46 سنة	3.6 سنة

بالنسبة لفعالية الميترونيدازول في علاج الوردية توجد العديد من الدراسات التي أظهرت فعاليته في إنقاص الآفات الالتهابية (الحطاطات والبثرات) والحمامى مقارنة مع الدواء الغفل وكانت النتائج متشابهة حيث التركيز 1% كانت فعاليته مشابهة للتركيز 0.75% وكانت النتائج متشابهة حتى باختلاف السواغ حيث كانت فعالية الكريم مشابهة للجل مشابهة للوشن وكذلك كان التطبيق مرتين باليوم مكافئ للتطبيق مرة في بعض الدراسات:

جدول رقم(37): مقارنة مجموعة من الدراسات العالمية التي درست فعالية وأمان المترونيدازول الموضعي في علاج الوردية الحطاطية البثرية مع فعالية المترونيدازول الموضعي بدراستنا:

التركيبة والقائم بالدراسة وعام الدراسة	تصميم الدراسة	مدة الدراسة- ومرات التطبيق	عدد المرضى	نسبة التحسن في الآفات الالتهابية مقارنة مع الدواء الغفل	التناقص في درجة الحمامى	التأثيرات الجانبية
Metronidazole 1% cream Breneman, et al 1998 *	عشوائية- ثنائية التعمية	10أسابيع- مرة باليوم	89	53%مقابل 17%للسواغ	موجود	2%تطور لديهم تأثيرات جانبية مكان التطبيق
Metronidazole 1% gel Beutner, et al 2005 **	عشوائية- أحادية التعمية- متعددة المراكز	10أسابيع- مرة باليوم	1200	67% فعالية 1%جل - 58%فعالية1% كريم-46% فعالية سواغ الجل		3% لـ 1% جل -4% لـ 1% كريم-4% لـ سواغ الجل
Metronidazole 0.75% cream Drake, et al 1997 ***	عشوائية- ثنائية التعمية	12 أسبوع- مرتين باليوم	143	-62.5% مقابل43% للسواغ		
Metronidazole 0.75% gel Aronson, et al 1987 ****	عشوائية- ثنائية التعمية	9أسابيع- مرتين باليوم	47	51%-مقابل 4% للسواغ	موجود	غير موجودة
دراستنا	عشوائية- مضبوطة غير معماة	8أسابيع- مرتين باليوم	66	46%	موجود	تراوحت بين -2% 9%

*:**Breneman DL, Stewart D, Hevia O, Hino PD, Drake LA. A double-blind, multicenter clinical trial comparing efficacy of once-daily metronidazole 1 percent cream to vehicle in patients with rosacea. Cutis 61(1):44-7 (1998 Jan).**

:Beutner K, Calvarese B, Graeber M. A multi-center, investigator-blind clinical trial to assess the safety and efficacy of metronidazole gel 1% as compared to metronidazole gel vehicle and metronidazole cream 1% in the treatment of rosacea. Presented at: American Academy of Dermatology 63rd Annual Meeting; 2005 Feb 18-22; New Orleans, P101.

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

****:Aronson IK, Rumsfield JA, West DP, Alexander J, Fischer JH, Paloucek FP. Evaluation of topical metronidazole gel in acne rosacea. Drug Intell Clin Pharm 21(4):346-51 (1987 Apr).**

نلاحظ أن نتائج دراستنا كانت متقاربة مع الدراسات العالمية من حيث فعالية وأمان المترونيدازول.

سادساً: الخلاصة:

أظهرت هذه الدراسة أن الوردية الحطاطية البثرية أشيع عند النساء منها عند الذكور، وأن متوسط أعمار المرضى المصابين بحدود 47.5سنة، وأن متوسط مدة الشكاية قبل مراجعة المشفى حوالي 2.5سنة وأن الاستجابة العلاجية فيما يتعلق بالحطاطات والبثرات أفضل باستخدام التيربينافين منها من المترونيدازول، في حين كانت الحمامى استجابتها أفضل للمترونيدازول من التيربينافين، وكلا الدوائين كانا غير فعالين في علاج توسع الشعريات،وبالمحصلة كان الدواءان متقاربين من حيث الفعالية العلاجية ولايوجد فرق إحصائي مهم بينهما. بالنسبة للتأثيرات الجانبيةكانت خفيفة وعابرة ومقتصرة على الحكة بشكل رئيسي وحس الحرق والحمامى، وبالتالي فإن التيربينافين كريم 1% علاج فعال وآمن ومكافئ للمترونيدازول جل 1% في معالجة الوردية الحطاطية البثرية خفيفة لمتوسطة الشدة ويمكن استخدامه كخيارفعال بديل عن المترونيدازول في حال عدم توافره.

سابعاً: التوصيات:

- الوردية مرض مزمن يصيب الوجه بشكل رئيسي وبالتالي فإن تاثيرها الجمالي و النفسي على المريض وعلى نوعية حياته أمر بالغ الأهمية لابد من تدبيره وومعالجته.
- الوردية تتميز بأعراضها المزعجة للمريض كالتوهج النوبي وحس الحرق والتخريش ومالها من تأثير على حياة المريض الأمر الذي يستدعي معالجته وتحسين نوعية حياة المريض .
- ينصح بالعلاج الباكر حتى لاتتطور الاختلاطات المزمنة والمشوهة كتسمك الجلد نتيجة الارتشاح والتليف والوذمة اللمفية وفرط التصنع الغدي الذي يعطي مظهر قشر البرتقال والفيمة.
- أظهرت هذه الدراسة أن التيربينافين كريم 1% علاج فعال مكافئ للمترونيدازول 1% جل في علاج الوردية الحطاطية البثرية خفيفة لمتوسطة الشدة.
- يمكن اعتبار التيربينافين 1% كريم علاج فعال بديل عن المترونيدازول 1% في حال عدم توافره.
- إجراء دراسات على مجموعات أكبر لتعزيز النتائج التي حققتها دراستنا.

- إجراء دراسات على أنواع أخرى من الوردية والأمراض المتعلقة بها لتقييم فعالية كريم التيربينافين 1% في علاجها.
- مقارنة كريم التيربينافين 1% مع العلاجات الموضعية الأخرى المستخدمة في علاج الوردية لإثبات دوره في علاج الوردية.
- إجراء دراسات عن فعالية كريم التيربينافين 1% في علاج الحالات الشديدة من الوردية وفي حال إثبات فعاليته نتجنب التأثيرات الجانبية للعلاجات التي تعطى بالطريق العام.

المراجع

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

2: Wilkin J, Dahl M, Detmar M *et al*. Standard classifi cation of rosacea: Report ofthe National Rosacea Society Expert Committee on the Classifi cation andStaging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:

3: العد الوردي- بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية-د.سهر الصفدي- إشراف: أ.م.د: لينة الحاج ابراهيم.

4: Whitlock FA. Psychosomatic aspects of rosacea. *Br J Dermatol* 1961; 73:137–48.

5: Wilkin JK. Oral thermal-induced flushin inerythematotelangiectatic rosacea.*J Invest Dermatol* 1981; 76: 15–8.

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

7: Logan RA, Griffi ths WAD. Climatic factors and rosacea. In: Marks R, PlewigG, eds. *Acne and Related Disorders*. London: Martin Dunitz, 1989: 311–5.

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

9: Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol(Stockh)* 1989; 69: 419–23.

10: Kyriakis KP, Palamaras I, Terzoudi S *et al*. Epidemiologic aspects of rosacea. *JAm Acad Dermatol* 2005; 53: 918–9.

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

12: Burton JL, Pye RJ, Meyrick G, Shuster S. Sebum excretion rate in rosacea. *Br JDermatol* 1975; 92: 541–3.

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

14: Tan SG, Cunliffe WJ. Rosacea and migraine. *Br Med J* 1976; i (6000): 21.

15: Guzman-Sanchez DA, Ishiuji Y, Patel T *et al*. Enhanced skin blood fl ow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*2007; 57: 800–5.

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

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

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

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

20: Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A *et al*. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin infl ammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13: 975–80.

21: Anon. Rosacea in hot water. *Lancet* 1981; i (8221): 647.

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

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

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

25: Marks R. Concepts in pathogenesis of rosacea. *Br J Dermatol* 1968; 80: 170–7.

26: Usher B, Young G. Gastroscopic studies in rosacea. *Can Med Assoc J* 1956; 75:111–3.

27: Bonamigo RR, Leite CS, Wagner M, Bakos L. Rosacea and *Helicobacter pylori*: interference of systemic antibiotic in the study of possible association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 424–5.

28: Fry L, Swann JC. Gastrocamera studies in rosacea. *Br J Dermatol* 1968; 80:737–9.

29: Watson WC, Paton E, Murray D. Small bowel disease in rosacea. *Lancet* 1965; ii: 47–50.

30: Powell FC, Dawa MA, Duguid C. Positive *Helicobacter pylori* serology in rosaceapatients. *Ir J Med Sci* 1992; 161: S75.

31: Rebora A, Drago F, Parodi A. May helicobacter pylori be important for dermatologists? *Dermatology* 1995; 191: 6–8.

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

33: Sharma VK, Lynn A, Kaminski M *et al*. A study of *Helicobacter pylori* infection and other markers of upper gastrointestinal tract disease in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 220–2.

34: Jones MP, Knable AL, White MJ, Durning SJ. *Helicobacter pylori* in rosacea: lack of an association. *Arch Dermatol* 1998; 134: 511.

35: Utas S, Ozbakir O, Turasan A, Utas C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 433–5.

36: Erel A, Oztas N, Ilter N *et al*. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with acne rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 5 (Suppl. 1): S151.

37: Son SW, Kim IH, Oh CH, Kim JG. The response of rosacea to eradication of *Helicobacter pylori*. *Br J Dermatol* 1999; 140: 984–5.

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

39: Diaz C, O'Callaghan CJ, Khan A, Ilchyshyn A. Rosacea: a cutaneous marker of *Helicobacter pylori* infection? Results of a pilot study. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 282–6.

40: Kolibasova K, Tothova I, Baumgartner J, Filo V. Eradication of *Helicobacter pylori* as the only successful treatment in rosacea. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1393.

41: Mayr-Kanhauser S, Kranke B, Kaddu S, Mullegger RR. Resolution of granulomatous rosacea after eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin, metronidazole and pantoprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1379–83.

42: Bamford JL, Tilden RL, Blankush JL, Gangeness DE. The effect of the treatment of Helicobacter pylori infection on rosacea. *Arch Derm* 1999; 135: 659–63.

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

44: Forstinger C, Kittler H, Binder M. Treatment of rosacea-like demodicosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 775–7.

45: Jansen T, Kastner U, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea-like demodicosis associated with acquired immunodefi ciency syndrome. *Br J Dermatol* 2001; 144: 139–42.

46: Sibenge S, Gawkrodger DJ. Rosacea: a study of clinical patterns, blood fl ow andthe role of *Demodex folliculorum. J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 590–3.

47: Bonnar E, Eustace P, Powell FC. The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 443–8.

48: Georgala S, Katoulis AC, Kylafi s GD *et al*. Increased density of *Demodex folliculorum* and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 441–4.

49: Abd-El-Al AM, Bayoumy AM, Abou Salem EA. A study on *Demodex folliculorum* in rosacea. *J Egypt Soc Parasitol* 1997; 27: 183–95.

50: Erbagci Z, Ozgoztasi O. The signifi cance of *Demodex folliculorum* density in rosacea. *Int J Dermatol* 1998; 37: 421–5.

51: Pena GP, Andrade Filho JS. Is demodex really non-pathogenic? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 171–3.

52: Hoekzema R, Hulsebosch HJ, Bos JD. Demodicosis or rosacea: what did we treat? *Br J Dermatol* 1995; 133: 294–9.

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

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

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

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

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

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

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

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

61: Roihu T, Kariniemi A-L. Demodex mites in acne rosacea. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 550–2.

62: Allen KJ, Davis CL, Billings SD, Mousdicas N. Recalcitrant papulopustular rosacea in an immunocompetent patient responding to combination therapy with oral ivermectin and topical permethrin. *Cutis* 2007; 80: 149–51.

63: Signore RJ. A pilot study of 5 percent permethrin cream versus 0.75 percent metronidazole gel in acne rosacea. *Cutis* 1995; 56: 177–9.

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

65: Forton F, Seys B, Marchal J-L, Song M. *Demodex folliculorum* and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. *Br J Dermatol* 1998; 138: 461–6.

66: Lacey N, Delaney S, Kavanagh K, Powell FC. Mite-related bacterial antigens stimulate infl ammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 474–81.

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

68: Barrio J, Lecona M, Hernanz JM *et al*. Rosacea-like demodicosis in an HIVpositive child. *Dermatology* 1996; 192: 143–5.

69: Dahl MV, Ross AJ, Schlievert PM. Temperature regulates bacterial protein production: *Dermatol* 2004; 50: 266–72.possible role in rosacea. *J Am Acad*

70: Tan ST, Bialostocki A, Armstrong JR. Pulsed dye laser therapy for rosacea. *Br J Plast Surg* 2004; 57: 303–10.

71: Berg M, Edström DW. Flashlamp pulsed dye laser (FPDL) did not cure papulopustular rosacea. *Lasers Surg Med* 2004; 34: 266–8.

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

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

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

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

76: العد الوردي- بحث علمي لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية- د. محمد غياث التركماني- بإشراف الأستاذ الدكتور: صالح داود.

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

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

79: Erzurum SA, Feder RS, Greenwald MJ. Acne rosacea with keratitis in childhood. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 228–30.

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

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

82: Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 211–4.

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

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

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

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

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

88: Ohata C, Saruban H, Ikegami R. Granulomatous rosacea affecting the lacrimal and salivary glands. *Arch Dermatol* 2004; 140: 240–2.

89: Helm KF, Menz J, Gibson LE, Dicken CH. A clinical and histopathologic study of granulomatous rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 1038–43.

90: Aroni K, Tsagroni E, Lazaris AC, Patsouris E, Agapitos E. Rosacea: a clinicopathological approach. *Dermatology* 2004; 209: 177–82.

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

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

93: Bell HK, Poston GJ, Vora J, Wilson NJ. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. *Br J Dermatol* 2005; 152: 715.

94: Knight AK, Vickers CFH. A follow up of tetracycline treated rosacea. *Br J Dermatol* 1975; 93: 577–80.

95: Irvine C, Marks R. Prognosis and prognostic factors in rosacea. In: Marks R, Plewig G, eds. *Acne and Related Disorders*. London: Martin Dunitz, 1989: 331–3.

96: Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 1997; 104: 1863–7.

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

98: Marks R, Ellis J. Comparative effectiveness of tetracycline and ampicillin in rosacea. A controlled trial. *Lancet* 1971; ii (7733): 1049–52.

99: Pye RJ, Burton JL. Treatment of rosacea by metronidazole. *Lancet* 1976; i (7971): 1211–2.

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

101: Fernandez-Obregon A. Oral use of azithromycin for the treatment of acne rosacea. *Arch Dermatol* 2004; 140: 489–90.

102: Jansen T, Melnik B. Plewig G. Gramnegative Follikulitis als Begleit Komplikation bei Rosazea. *Aktuel Dermatol* 1994; 20: 381–4.

103: Ertl GA, Levine N, Kligman AM. A comparison of the effi cacy of topical tretinoin and low dose oral isotretinoin in rosacea. *Arch Dermatol* 1994; 130: 319–24.

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

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

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

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

108: Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 107–8.

109: Crawford KM, Russ B, Bostrom P. Pimecrolimus for treatment of acne rosacea. *Skinmed* 2005; 4: 147–50.

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

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

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

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

114: Bryld LE, Jemec GB. Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1199–202.

115: Wilkin JK. The effect of nadolol on fl ushing reactions in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 202–5.

116: Wilkin JK. Effect of subdepressor clonidine on fl ushing reactions in rosacea. Change in malar thermal circulation index during provoked fl ushing reactions. *Arch Dermatol* 1983; 119: 211–4.

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

118: Lowe NJ, Behr KL, Fitzpatrick R *et al*. Flash lamp pumped dye laser for rosaceaassociated telangiectasia and erythema. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 522–5.

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

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

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

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

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

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

125: Frucht-Pery J, Sagi E, Hemo I, Ever-Hadani P. Effi cacy of doxycycline and tetracycline in ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 88–92.

126: Bender A, Zapolanski T, Watkins S *et al*. Tetracycline suppresses ATPγSinduced CXCL8 and CXCL1 production by the human dermal microvascular endothelial cell-1 (HMEC-1) cell line and primary human dermal microvascular endothelial cells. *Exp Dermatol* 2008; 17: 752–60.

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

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

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

130: Irvine C, Kumar P, Marks R. Isotretinoin in the treatment of rosacea and rhinophyma. In: Marks R, Plewig G, eds. *Acne and Related Disorders*. London: Martin Dunitz, 1989: 311–5.

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

132: Leyden JJ, Thew AM, Kligman AM. Steroid rosacea. *Arch Dermatol* 1974; 110: 619–22.

133: Ljubojeviae S, Basta-Juzbasiae A, Lipozeneiae J. Steroid dermatitis resembling rosacea: aetiopathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:121–6.

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

135: Egan CA, Rallis TM, Meadows KP, Krueger GG. Rosacea induced by beclomethasone dipropionate spray. *Int J Dermatol* 1999; 38: 133–4.

136: Bernard LA, Cunningham BB, Al-Suwaidan S *et al*. A rosacea-like granulomatous eruption in a patient using tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 229–31.

137: Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea:\ a preliminary report*. J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 995–8.

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

139: Lee DH, Li K, Suh DH. Pimecrolimus 1% cream for the treatment of steroidinducedrosacea: an 8-week split-face clinical trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1069–76.

140: Sneddon I. Perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 1972; 87: 430–4.

141: Wilkinson DS. What is perioral dermatitis? *Int J Dermatol* 1981; 20: 485–6.

142: Velangi SS, Humphreys F, Beveridge GW. Periocular dermatitis associated with the prolonged use of a steroid eye ointment. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 297–8.

143: Bradford LG, Montes LF. Perioral dermatitis and *Candida albicans. Arch Dermatol* 1972; 105: 892–5.

144: Bendl BJ. Perioral dermatitis: etiology and treatment. *Cutis* 1976; 17: 903–8.

145: Takiwaki H, Tsuda H, Arase S, Takeichi H. Differences between intrafollicular microorganism profi les in perioral and seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 531–4.

146: Dirschka T, Tronnier H, Fölster-Holst R. Epithelial barrier function and atopic diathesis in rosacea and perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1136–41.

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

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

149: Cotterill JA. Perioral dermatitis. *Br J Dermatol* 1979; 101: 259–62.

150: Guin JD. Complications of topical hydrocortisone. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 417–22.

151: Dubus JC, Marguet C, Deschildre A *et al*. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: infl uence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001; 56: 944–8.

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

153: Marks R, Black MM. Perioral dermatitis. A histopathologic study of 26 cases. *Br J Dermatol* 1971; 84: 242–7.

154: Ramelet AA, Delacretaz J. Histopathological study of perioral dermatitis. *Dermatologica* 1981; 163: 361–9.

155: Wilkinson DS, Kirton V, Wilkinson JD. Perioral dermatitis: a 12-year review. *Br J Dermatol* 1979; 101: 245–57.

156: Macdonald A, Feiwel M. Perioral dermatitis: aetiology and treatment with tetracycline. *Br J Dermatol* 1972; 87: 315–9.

157: Wells K, Brodell RT. Topical corticosteroid 'addiction'. A cause of perioral dermatitis. *Postgrad Med* 1993; 93: 225–30.

158: Wilson RG. Topical tetracycline in the treatment of perioral dermatitis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 637.

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

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

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

162: Schwarz T, Kreiselmaier I, Bieber T *et al*. A randomized, double-blind, vehiclecontrolled study of 1% pimecrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 34–40.

163: Richey DF, Hopson B. Photodynamic therapy for perioral dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 12–6.

164: Jansen T. Perioral dermatitis successfully treated with topical adapalene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 175–7.

165: Dekio S, Jidoi J, Imaoka C. Lupus miliaris disseminatus faciei–-report of a case in an elderly woman. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16: 295–6.

166: Shitara A. Clinicopathological and immunological studies of lupus miliaris disseminates faciei. *J Dermatol* 1982; 9: 383–95.

167: Bedlow AJ, Otter M, Marsden RA. Axillary acne agminata (lupus miliaris disseminates faciei). *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 125–8.

168: Skowron F, Causeret AS, Pabion C *et al*. F.I.GU.R.E.: facial idiopathic granulomas with regressive evolution. Is lupus miliaris disseminatus faciei still an acceptable diagnosis in the third millennium? *Dermatology* 2000; 201: 287–9.

169: Kumano K, Tani M, Mwata Y. Dapsone in the treatment of miliary lupus of the face. *Br J Dermatol* 1983; 109: 57–62.

170: Uesugi Y, Aiba S, Usuba M, Tagami H. Oral prednisolone in the treatment of acne agminata. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1098–100.

171: Seukeran DC, Stables GI, Cunliffe WJ, Sheehan-Dare RA. The treatment of acne agminata with clofazimine. *Br J Dermatol* 1999; 141: 596–7.

172: Williams HC, Ashworth J, Pembroke AC, Breathnach SM. FACE–-Afro-Caribbean childhood eruption. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 163–6.

173: Gianotti F, Ermacora E, Bennelli MG, Caputo R. Particuliere dermatite peri-orale infantile: observations sur cinq cas. *Bull Soc Franc Dermatol Syph* 1970; 77: 341.

174: Marten RH, Presbury DGC, Adamson JE, Cardell BS. An unusual papular and acneiform facial eruption in the negro child. *Br J Dermatol* 1976; 91: 435–8.

175: Frieden IJ, Prose NS, Fletcher V, Turner ML. Granulomatous perioral dermatitis in children. *Arch Dermatol* 1989; 125: 369–73.

176: Urbatsch AJ, Frieden I, Williams ML *et al*. Extrafacial and generalized granulomatous periorifi cial dermatitis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1354–8.

177: Misago N, Nakafusa J, Narisawa Y. Childhood granulomatous periorifi cial dermatitis: lupus miliaris disseminatus faciei in children? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 470–3.

178: Massa MC, Su WPD. Pyoderma faciale: a clinical study of twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 84–91.

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

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

181: Veraldi S, Scarabelli G, Rizzitelli G, Caputo R. Treatment of rosacea fulminans with isotretinoin and topical alclometasone dipropionate. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 94–6.

182: Bormann G, Gaber G, Fischer M, Marsch WC. Dapsone in rosacea fulminans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 465–7.

183: Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Lepreux S; Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Idiopathic facial aseptic granuloma: a multicentre prospective study of 30 cases. *Br J Dermatol* 2007; 156: 705–8.

184: Petranyi G, Ryder NS, Stutz A: Allylamine derivatives: New class of synthetic antifungal agents inhibiting fungal squalene epoxidase. Science 224:1239, 1984 [PMID: 6547247].

185: Rosen T, Schell BJ, Orengo I: Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. Int J Dermatol 36:788, 1997 [PMID: 9372359].

186: Steinhilber D: Effects of novel antifungal azole derivatives on the 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathways. Drug Res 40:1260, 1990 [PMID: 2128178].

187: Choi TS et al: Effect of naftifine on neutrophil adhesion. Skin Pharmacol 9:190, 1996 [PMID: 8737916].

188: Burkhart CG, Burkhart CN, Isham N: Synergistic antimicrobial activity by combining an allylamine with benzoyl peroxide with expanded coverage against yeast and bacterial species. Br J Dermatol 154:341, 2006 [PMID: 16433807].

189: Camera E, Cannistraci C, Briganti S, Colombo D, Picardo M.Scavenging effects of terbinafine on free radicals *in vitro*. Br JDermatol 1999, 140, 640–644.

190: Sander CS, Hipler UC, Wollina U, Elsner P. Inhibitory effect of terbinafine on reactive oxygen species (ROS) generation by *Candida albicans*. Mycoses 2002, 45, 152–155.

191: Hill S et al: An investigation of the pharmacokinetics of topical terbinafine (Lamisil) 1% cream. Br J Dermatol 127:396, 1992 [PMID: 1419761].

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

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

194: Metronidazole cream 1% (Noritate™, Dermik). Physicians' Desk Reference. Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ, USA. (2000) pp. 954-955.

195: Rashid A, Williams TG. Oral Terbinafine in the Treatment of Rosacea. Poster at Annual Meeting of the AAD 2001.

196: Jiflu M, Neamtu S. Terbinafine, modality of treatment in rosacea. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003, 17, 165–426.

197: Efficacy of 1% terbinafine cream in comparison with 0.75%metronidazole gel for the treatment of papulopustular rosacea Zehra Aşiran Serdar and Şirin Yaşar*Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, Dermatology, Istanbul, Turkey*.

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