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

دراسة مقارنة بين فعالية وأمان جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي والإيتراكونازول الفموي في علاج التهاب الجلد المثي المتوسط إلى شديد الدرجة.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد:

د. لين محمد عزام غبور

بإشراف:

م. د. سوزان قطيني

العام الدراسي:

2025م

تصريح خطي:

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وبقبولي:

١. أن كل ما يَنتج عن البحث والرسالة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو أي جزء منه نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع إلكترونية أو غيرها من وسائل النشر).

٢. ليس هناك أي جزء من هذه الرسالة أُقتُبِس من عمل علمي آخر، أو أُنجِز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة، أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع:

د. لين محمد عزام غبور

شكر وتقدير

- أتقدم بجزيل الشكر لجميع أساتذتي الكرام في قسم الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.
- الأستاذة الدكتورة سوزان قطيني لتفضّلها بالإشراف على هذا البحث العلمي.
- الأستاذة الدكتورة كندة الشوا رئيسة قسم مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس.
- والشكر العميق للأساتذة الأفاضل أعضاء لجنة الحكم لتفضّلهم بمراجعة ومناقشة البحث.

فهرس المحتويات

العنوان	الصفحة
الملخص	1
هدف البحث	1
مواد البحث وطرائقه	1
النتائج	2
الاستنتاج والكلمات المفتاحية	2
الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث	3
أولاً: مقدمة البحث	3
ثانياً: هدف البحث	4
ثالثاً: السؤال البحثي	5
رابعاً: الفرضية البحثية	5
خامساً: أهمية البحث	5
سادساً: مسوّغات البحث	6
سابعاً: محدوديات البحث	6
ثامناً: حدود البحث	7
تاسعاً: بعض الدراسات السابقة	7
الجزء الأول: الدراسة النظرية	8
الفصل الأول: التهاب الجلد المثّي	8
1- المقدمة	8
2- لمحة تاريخية	9
3- الوبائيات	9
4- الآلية الإمراضية	11

5-التظاهرات السريرية	26
6-التشخيص والاستقصاءات	34
7-التشخيص التفريقي	38
8-حالات خاصة	43
9-علاقة المرض مع الأمراض الجهازية	44
10-الإنذار	48
الفصل الثاني: علاج التهاب الجلد المثّي	49
٣-العلاج عند الرضع	49
٣-العلاج عند البالغين	50
٤-الإيزوتريتينوئين	64
٤-الإيتراكونازول	69
الجزء الثاني: الدراسة العملية	76
الفصل الأول: المواد والطرائق	77
الفصل الثاني: النتائج الإحصائية	86
الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث	122
الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية	126
الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات	132
صور بعض المرضى	133
المراجع	136
الملاحق	173
الموافقة المستنيرة	173
Abstract	175

قائمة الأشكال التوضيحية

رقم الشكل	الشكل	الصفحة
1	ملخص الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب الجلد المثّي	12
2	شكل يلخص التغيرات في عضويات الجلد والاستجابة الالتهابية التي تحدث في التهاب الجلد المثّي مقارنة بالجلد الطبيعي	17
3	قبعة المهد عند الرضع	28
4	التهاب الجلد المثّي عند الرضع (إصابة منتشرة مع آفات نازّة)	28
5	التهاب الجلد المثّي في الفروة	31
6	إصابة فروة الرأس والطية خلف الأذن	31
7	الإكليل المثّي	31
8	التهاب الجلد المثّي في منطقة اللحية	31
9	التهاب الجلد المثّي في الوجه	32
10	إصابة الأجفان العلوية والثنيات تحت الحجاج	32
11	التهاب الجلد المثّي في منطقة الجذع	33
12	الشكل التويجي (الشبيه ببتلات الأزهار)	33
13	التهاب الجلد المثّي في الثنيات (تحت الإبط)	34
14	فحص الشعر لالتهاب الجلد المثي	36
15	التشريح المرضي لالتهاب الجلد المثّي	37
16	الصداف المثّي	43
17	الأحمرية التوسفية عند الرضع (داء لينير)	44
18	التهاب الجلد المثّي المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية (الإيدز)	46
19	الصيغة البنيوية للإيزوتريتينوئين	64
20	الصيغة الكيميائية للإيتراكونازول	69
21	آلية عمل الإيتراكونازول	70

قائمة المخططات البيانية

الرقم	المخططات البيانية	الصفحة
1	توزع عينة الدراسة حسب مجموعة العلاج	87
2	توزع المرضى حسب الجنس	88
3	توزع المرضى حسب العمر	90
4	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	91
5	توزع المرضى حسب تبدلات الحمامى	94
6	توزع المرضى حسب تبدلات الحطاطات	97
7	توزع المرضى حسب تبدلات الوسوف	100
8	توزع المرضى حسب تبدلات مساحة الإصابة	103
9	توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثّي (في منطقة الفروة)	104
10	توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثّي (في منطقة الوجه)	106
11	توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثّي (في منطقة الصدر)	108
12	توزع المرضى حسب مشعر شدة التهاب الجلد المثّي	110
13	توزع المرضى حسب درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثّي	113
14	توزع المرضى حسب تبدلات الحكة	115
15	توزع المرضى حسب تبدلات الحرقة	117
16	التأثيرات الجانبية	119
17	توزع المرضى حسب النكس في كل منطقة إصابة	121

قائمة الجداول

الرقم	الجداول	الصفحة
1	ملخص لعلاج التهاب الجلد المثّي	58
2	توزع المرضى حسب الجنس	88
3	توزع المرضى حسب العمر	89
4	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	91
5	توزع المرضى حسب تبدلات الحمامى	92
6	توزع المرضى حسب تبدلات الحطاطات	95
7	توزع المرضى حسب تبدلات الوسوف	98
8	توزع المرضى حسب تبدلات مساحة الإصابة	101
9	توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثّي (في منطقة الفروة)	105
10	توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثّي (في منطقة الوجه)	107
11	توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثّي (في منطقة الصدر)	109
12	توزع المرضى حسب مشعر شدة التهاب الجلد المثّي	111
13	توزع المرضى حسب درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثّي	112
14	توزع المرضى حسب تبدلات الحكة	114
15	توزع المرضى حسب تبدلات الحرقة	116
16	التأثيرات الجانبية	118
17	توزع المرضى حسب النكس في كل منطقة إصابة	121
18	المقارنة مع دراسة Meran et al	128
19	المقارنة مع دراسة Kamamoto et al	131

-الملخص-

هدف البحث:

دراسة فعالية وأمان الإيزوتريتينوئين الفموي في علاج التهاب الجلد المثّي المتوسط إلى شديد الدرجة، ومقارنته مع العلاج بالإيتراكونازول الفموي.

مواد البحث وطرائقه:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معمّاة، شملت العينة البدئية 39 مريض، بحيث (المجموعة الأولى 20 مريض) و(المجموعة الثانية 19 مريض)، تم استبعاد 9 مرضى (5 مرضى من المجموعة الأولى و4 مرضى من المجموعة الثانية) وذلك بسبب تعذّر المتابعة مع المرضى وعدم التزامهم بالعلاج، فأصبح حجم العينة النهائية 30 مريض (15 مريض لكل مجموعة)، لديهم التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد وممن يحققون معايير الدخول، من مراجعي العيادات الخارجية في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق، تم توزيعهم بشكل عشوائي في مجموعتين:

- المجموعة الأولى (يحملون أرقام فردية): تلقّت العلاج بالإيتراكونازول الفموي 200 ملغ مرة يومياً لمدة أسبوع (وهو الأسبوع الأول من الشهر الأول) ، ثم 200 ملغ يومياً (لأول يومين فقط من الشهرين الثاني والثالث).
- المجموعة الثانية (يحملون أرقام زوجية): تلقّت العلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي بجرعة 20 ملغ باليوم (وذلك يومين فقط بالأسبوع) لمدة ثلاثة أشهر متتالية.
- تم وصف مرهم هيدروكورتيزون 1% (مرة يومياً على الآفات) + شامبو كيتوكونازول 2% (3مرات بالأسبوع)، وذلك عند جميع المرضى في أول أسبوعين من الشهر الأول.

قمنا بتقييم المرضى ومتابعتهم بزيارات دورية، وتحديد شدة التهاب الجلد المثي عبر مشعر SDASI، وذلك قبل البدء بالعلاج (في الزيارة الأولى)، وفي نهاية كل شهر لمدة ثلاثة أشهر المتضمنة العلاج، وبعد شهر من انتهاء المعالجة لمتابعة فعالية العلاج، وبعد 3 أشهر من انتهاء المعالجة لتقييم النكس.

النتائج:

وجدت الدراسة أن متوسط مشعر التهاب الجلد المثي في مجموعة الإيتراكونازول قبل العلاج 15.7، وبعد شهر من انتهاء العلاج 5.2. وكان الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت P Value = 0.0003. وجدت الدراسة أن متوسط مشعر التهاب الجلد المثّي في مجوعة الإيزوتريتينوئين قبل العلاج 16.2، وبعد شهر من نهاية العلاج 1.2، وكان الفرق هاماً إحصائياً حيث كانت P Value = 0.0001. عند مقارنة فعالية العلاج بين المجموعتين وجدنا فرقاً هاماً إحصائياً حيث كانت P Value = 0.0001 لصالح الإيزوتريتينوئين.

الاستنتاج:

يعتبر كل من الإيزوتريتينوئين والإيتراكونازول علاجاً فعالاً وآمناً في علاج التهاب الجلد المثيّ، مع فعالية أعلى للإيزوتريتينوئين.

الكلمات المفتاحية:

الإيزوتريتينوئين، الإيتراكونازول، التهاب الجلد المثّي.

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث.

أولاً: مقدمة البحث:

التهاب الجلد المثّي هو نوع شائع من الأكزيما المزمنة الناكسة، التي تصيب بشكل نموذجي مناطق الجلد التي تفرز كميات كبيرة من الدهون، وهي فروة الرأس، الوجه، أعلى الصدر والظهر، والمنطقة الشرجية التناسلية، كما يميل لإصابة الثنيات. [1]

على الرغم أن مرض التهاب الجلد الدهني قد يؤثر على جميع الأعمار، ولكن له ذروتين للإصابة بشكل أساسي، ذروة أثناء الرضاعة (12–2 شهراً من العمر) وذروة أخرى في أوائل مرحلة البلوغ. [2,3]

وفي دراسة حديثة كبيرة أجراها أطباء الأمراض الجلدية على (161269% موظفاً ألمانياً) تبين بأن نسبة الإصابة بالتهاب الجلد المثّي كانت 3,2% (4,6% من الرجال و1,4% من النساء) .[4]

إن السبب في مرض التهاب الجلد المثّي متعدد العوامل ولا يزال غير واضح بشكل كامل، وعلى الرغم من أن بعض المحفزات البيئية (مثل انخفاض درجة الحرارة والرطوبة العالية في الشتاء) من المرجح أن تعزّز تطوره، فقد تم طرح العديد من العوامل الأخرى، بما في ذلك استعمار الفطريات بواسطة (Malassezia spp المعروفة سابقًاً باسم Pityrosporum ovale)، ونشاط الغدد الزهمية، بالإضافة إلى تثبيط المناعة، و العوامل العصبية والدوائية. [5,6]

عادةً ما يكون التشخيص سهلاً ويعتمد على التظاهرات السريرية، ونادراً ما تكون هناك حاجة إلى استقصاءات تشخيصية.[7]

يهدف العلاج بشكل أساسي إلى تعديل إنتاج الدهون، وتقليل استعمار الجلد بالملاسيزيا، والسيطرة على الالتهاب، في الأشكال الخفيفة إلى المتوسطة، تمثل العلاجات الموضعية الخط العلاجي الأساسي، أمّا في الحالات الشديدة والمعنّدة، يمكن النظر في استخدام بعض الأدوية الموضعية والجهازية. [7]

الإيتراكونازول هو آزول محب للدهون ومحب للخلايا الكيراتينية، يفرز مع الزّهم على مستوى الطبقة المتقرنة حيث توجد مستعمرات الملاسيزيا بشكل عام [8]، كما أن له تأثيراً مضاداً للالتهابات، بما في ذلك التهاب الجلد المثّي، [9,10] كما تسمح ألفته للدهون باستمرار الدواء لفترة طويلة في الجلد وملحقاته حتى بعد التوقف عن العلاج [11].

الإيزوتريتينوئين الفموي (13-cis retinoic acid)، نظير رتينول اصطناعي من الجيل الأول من الريتينوئيدات، تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج العد الشائع الشديد. [12]

عندما يرتبط الإيزوتريتينوئين بمستقبلاته، يؤدي إلى تغييرات في النشاط الخلوي وتمايز الخلايا الكيراتينة، والموت الخلوي المبرمج، بالإضافة إلى تعديل الإنترلوكينات. [12,13,14]

ومن كل الريتينوئيدات سواء الطبيعية أو الصنعية، الإيزوتريتينوئين الجهازي هو الوحيد القادر على تثبيط اصطناع الزهم وإنقاص حجم الغدد الزهمية. [15]

مع تزايد فهم تأثيرات الإيزوتريتينوئين ومعرفة الآليات الإمراضية للأمراض الجلدية، يتزايد استخدام هذا الريتينوئيد بنجاح في العلاج الجهازي لطيف واسع من الاضطرابات الجلدية الحميدة والخبيثة.[12]

ثانياً: هدف البحث:

المقارنة بين فعالية وأمان جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي والإيتراكونازول الفموي في علاج التهاب الجلد المثي المتوسط إلى شديد الدرجة.

ثالثاً: السؤال البحثي:

•هل تفوق فعالية الإيزوتريتينوئين فعالية الإيتراكونازول في علاج الحالات المتوسطة للشديدة من التهاب الجلد المثي؟

•هل يحقق علاج التهاب الجلد المثي بالإيزوتريتينوئين الفموي نتائج أسرع مقارنة بالإيتراكونازول الفموي؟

•هل يترتب على العلاج بالإيزوتريتينوئين آثار جانبية أكثر شدة من تلك التي يسببها العلاج بالإيتراكونازول؟

رابعاً: الفرضية البحثية:

فرضية العدم أو البطلان Null Hypothesis:

لا يوجد فرق هام إحصائياً في الفعالية والأمان بين العلاج بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي، والإيتراكونازول الفموي، في علاج التهاب الجلد المثّي المتوسط إلى شديد الدرجة.

الفرضية البديلة Alternative Hypothesis:

يوجد فرق هام إحصائياً في الفعالية والأمان بين العلاج بجرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي، والإيتراكونازول الفموي، في علاج التهاب الجلد المثّي المتوسط إلى شديد الدرجة.

خامساً: أهمية البحث:

• يصيب التهاب الجلد المثي شريحة واسعة من المجتمع، وهو جلاد التهابي مزمن مع فترات من النكس والمعاودة، وهو يترافق غالباً مع أعراض مزعجة كإحساس الحكة والحرقة، بالإضافة إلى المشاكل النفسية والجمالية التي قد يلحقها بالمريض.

• يعتبر الإيتراكونازول الفموي من العلاجات الفعالة في الحالات المتوسطة والشديدة من التهاب الجلد المثي وذلك لكونه مضاد فطري إضافة لدوره المضاد للالتهاب.

• يقوم الإيزوتريتينوئين الفموي بكبح الإفراز الزهمي لدوره المثبت بإنقاص حجم وعدد الغدد الزهمية، كما له خصائص مضادة للالتهاب فهو ينقص من إنتاج الانترلوكين من الخلايا الكيراتينية، ويقلل من هجرة الخلايا الالتهابية المختلفة، وهذا ما دفع الباحثين لدراسة فعاليته في علاج الحالات المتوسطة والخفيفة من التهاب الجلد المثي.

سادساً: مسوّغات البحث:

• على الرغم بأن العلاجات الموضعية (الستيروئيدات الموضعية الخفيفة، مضادات الفطور الموضعية) تعتبر من الخيارات العلاجية الأولى والفعالة عادة في علاج التهاب الجلد المثي.

• ولكن هناك العديد من الحالات المتوسطة والشديدة من المرض، بعضها ينكس بمجرد إيقاف العلاج الموضعي، وبعضها الآخر قد لا يستجيب أو يعند على العلاجات الموضعية.

• في هذه الحالات تعتبر العلاجات الجهازية هي الخيار الأفضل بالنسبة للطبيب والمريض بآن معاً، لا سيما أن الاستخدام المطول للعلاجات الموضعية عندها يكون موضع جدل ومختلف عليه.

• وبالتالي نحن بحاجة لدراسة هذه العلاجات بشكل أكبر والمقارنة بينها من حيث الفعالية والأمان، ولا سيما بأن العلاج يشكل تحدياً بسبب الطبيعة الناكسة والمزمنة للمرض.

سابعاً: محدوديات البحث:

يوجد بعض المحددات في هذا البحث ومنها: ❶ صغر العينة المدروسة، ❷ غياب التعمية في دراستنا، إضافة إلى توقع نسبة من خسارة المتابعة لمرضى الدراسة، ❸ قصر فترة المتابعة.

ثامناً: حدود البحث:

العينة النهائية: 30 مريضاً فقط، الحد الزماني: عام فقط 2024–2023، الحد المكاني: مستشفى الأمراض الجلدية والزّهرية في دمشق.

تاسعاً: بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا، حيث تمت مقارنة البحث مع هاتين الدراستين:

الدراسة الأولى: دراسة **<Meran et al>** [16] في أربيل بالعراق عام 2017 وشملت 68 مريضاً منهم 31 مريض في مجموعة الإيتراكونازول الفموي، و37 مريض في مجموعة الإيزوتريتينوئين، كانت جرعة الإيتراكونازول الفموي 200 ملغ باليوم لمدة أسبوع بالشهر الأول، ثم 200 ملغ أول يومين من الشهر الثاني والشهر الثالث، وجرعة الإيزوتريتينوئين 20 ملغ مرتين أسبوعياً لمدة 3 أشهر.

وجدت الدراسة أن كلا الدوائين فعال في تخفيف شدة التهاب الجلد المثي مع وجود فرق هام إحصائياً عن القيم قبل العلاج، وعند مقارنة فعالية الدوائين كان الإيزوتريتينوئين فعالاً أكثر وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

الدراسة الثانية: أجرى **<Kamamoto et al>** [17] في São Paulo دراسة في البرازيل عام 2016 وشملت 49 مريضاً، منهم 28 مريضاً في مجموعة الإيزوتريتينوئين بجرعة 10 ملغ كل يومين، و21 مريضاً في مجموعة الشاهد تم إعطاؤهم شامبو لالتهاب الجلد المثي 3 مرات بالأسبوع ويحوي الشامبو على

(lipo hydroxy acid 0.1%, salicylic acid1.3%, glycacil 0.2%, piroctone olamine1%, lipo amino acid 2%)، واستمرت الدراسة لمدة 6 أشهر.

وجدت الدراسة أن الجرعة المنخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي من الممكن أن يكون خياراً آمناً وفعالاً في علاج حالات التهاب الجلد المثي المتوسطة والشديدة.

الجزء الأول: الدراسة النظرية

الفصل الأول: التهاب الجلد المثّي

1- المقدمة:

التهاب الجلد المثّي هو نوع شائع من الأكزيما المزمنة الناكسة، التي تصيب بشكل نموذجي مناطق الجلد التي تفرز كميات كبيرة من الدهون، وهي فروة الرأس والوجه وأعلى الصدر والظهر والمنطقة الشرجية التناسلية، كما يميل التهاب الجلد الدهني إلى إصابة طيات الجلد بما في ذلك الثنيات الكبيرة والمنطقة تحت الثديين، ويكون التوزيع متناظر عادةً. [1]

التهاب الجلد المثّي (Seborrhoeic dermatitis) وقشرة الرأس (dandruff) هما اضطرابان جلديان مزمنان يقعان ضمن نفس الطيف، حيث تعتبر قشرة الرأس الشكل الأخف من التهاب الجلد الدهني، وتتميز بتقشّر خفيف لفروة الرأس دون التهاب مرئي. [18,19]

قد يؤثر أحد أشكال التهاب الجلد الدهني على الرضع الصغار؛ يحدث المرض بخلاف ذلك في أي وقت من سن البلوغ وطوال حياة البالغين.

إن السبب في مرض التهاب الجلد المثّي متعدد العوامل ولا يزال غير واضح بشكل كامل، وعلى الرغم من أن بعض المحفزات البيئية (مثل انخفاض درجة الحرارة والرطوبة العالية في الشتاء) من المرجح أن تعزّز تطوره، فقد تم طرح العديد من العوامل الأخرى، بما في ذلك استعمار الفطريات بواسطة (Malassezia spp المعروفة سابقًاً باسم Pityrosporum ovale)، ونشاط الغدد الزهمية، بالإضافة إلى تثبيط المناعة، العوامل العصبية، والدوائية. [5,6]

عادةً ما يكون التشخيص سهلاً ويعتمد على التظاهرات السريرية، ونادرًا ما تكون هناك حاجة إلى استقصاءات تشخيصية.[7]

يهدف العلاج بشكل أساسي إلى تعديل إنتاج الزّهم، تقليل استعمار الجلد بالملاسيزيا، والسيطرة على الالتهاب.

في الأشكال الخفيفة إلى المتوسطة، تمثل العلاجات الموضعية الخط العلاجي الأساسي، أمّا في الحالات الشديدة والمقاومة، يمكن النظر في استخدام بعض العلاجات الجهازية. [7]

2- لمحة تاريخية:

كان أونا أول من وصف التهاب الجلد الدهني، و اشتبه أيضاً في أن الملاسيزيا malassezia furfur (Pityrosporum ovale) هي العامل المسبب.

وقد نوقش تعريف وتصنيف التهاب الجلد الدهني على نطاق واسع لعقود من الزمن، حيث تم التركيز على اضطراب وظيفة الغدد الدهنية وزيادة إفرازها، بالإضافة للكميات العالية من malassezia furfur الموجودة في وسوف التهاب الجلد الدهني. [20,21]

وفي عام 1984، تبين أن التهاب الجلد الدهني يمكن تثبيطه باستخدام الكيتوكونازول الجهازي، وقد تم تأكيد هذا الاكتشاف من خلال دراسات لاحقة، وأصبح من الواضح أن التهاب الجلد الدهني مرتبط ارتباطاً وثيقًا بهذه الخميرة، واليوم تم الوصول إلى أن العديد من أنواع الملاسيزيا، بما في ذلك malassezia furfur، تلعب دوراً مباشراً في التهاب الجلد الدهني.[2,22]

3- الوبائيات:

يعد التهاب الجلد المثي مرضاً جلدياً شائعاً على مستوى العالم، ولكن تقديرات انتشاره الحقيقي في مختلف السكان لا تزال محدودة بسبب عدم وجود معايير تشخيصية معتمدة.

أفادت دراسة لـ (50237 مريض) موجودين بقسم الأمراض الجلدية في مستشفى تعليمي يوناني، بنسبة وقوع او انتشار 4% [23]

على الرغم أن مرض التهاب الجلد الدهني قد يؤثر على جميع الأعمار، ولكن له ذروتين للإصابة بشكل أساسي، ذروة أثناء الرضاعة (12-2 شهراً من العمر) وذروة أخرى في أوائل مرحلة البلوغ. [2,3]

وفي دراسة حديثة كبيرة أجراها أطباء الأمراض الجلدية على (161269 موظفاً ألمانياً) تبين بأن نسبة الإصابة بالتهاب الجلد المثّي كانت 3,2% (4,6% من الرجال و1,4% من النساء) . [4]

التهاب الجلد المثي أكثر شيوعاً بنحو مرتين عند الرجال منه عند النساء، من غير الواضح ما إذا كان هذا يتعلق بإفراز الدهون أو الاختلافات في العناية بالبشرة أو عوامل أخرى. [4,24]

تم الإبلاغ عن زيادة معدل المرض في البشرة الفاتحة [24] مع انخفاض المعدلات في أنماط البشرة الأخرى، قد يكون هذا بسبب نقص الالتهاب في البشرة الداكنة، أو مرتبطاً بالاختلاف العرقي في البنية الدقيقة للطبقة المتقرنة، ووظيفة الحاجز الجلدي.[25]

تشير التقديرات إلى أن قشرة الرأس (pityriasis capitis) تؤثر على أكثر من نصف سكان العالم بعد سن البلوغ، وترتبط بخلل في وظيفة الطبقة المتقرنة.[26]

هناك نوع معروف جداً من أنواع التهاب الجلد الدهني وقشرة الرأس عند الأطفال الرضع معروف باسم قبعة المهد (cradle cap)، وجدت دراسة أسترالية أجريت على أطفال ما قبل المدرسة، أن ذروة انتشار المرض بلغت حوالي 72% في الأشهر الثلاثة الأولى من العمر، مع شفاء معظم الحالات خلال العام الأول من العمر .[27]

وبالمثل، وجد انتشار مرتفع بنسبة 56% أيضاً في دراسة أجريت على الأطفال في شمال الهند .[28]

يحدث التهاب الجلد المثي بشكل كبير وفي وقت مبكر من مسار الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية HIV، بمعدل 35% في المرض المبكر[29]، وتزداد النسبة إلى 85% في المراحل المتقدمة.[30]

تم العثور على معدلات أعلى للإصابة لدى مرضى زراعة الأعضاء، وتزداد خلال فترة تثبيط المناعة.[30,31]

على الرغم أن مرض التهاب الجلد المثّي وقشرة الرأس لهما علاقة قوية بفيروس نقص المناعة البشرية، ولكن معظم المرضى المصابين ليس لديهم أي اضطرابات هامة في الجهاز المناعي. [32,33]

كما يزداد انتشار المرض في المرضى الذين يعانون من أمراض عصبية مزمنة، بما في ذلك داء باركنسون [34] وأذيات الحبل الشوكي [35]، وتم الإبلاغ عن انتشار المرض بنسبة 31% في دراسة أجريت على 71 طفلاً مصاباً بمتلازمة داون، قد يكون هذا بسبب ضعف حركة الوجه وتراكم الزهم لدى المرضى الذين يعانون من الحالات المذكورة أعلاه. [36]

4- الآلية الإمراضيّة:

4-1- تمهيد:

في حين أن آلية تطور المرض غير مفهومة بشكل واضح، ولكن من المتفق عليه من قبل معظم المصادر أن العوامل الأساسية الثلاثة هي: استعمار الملاسيزيا، وإفراز الزهم بواسطة الغدد الزهمية، واستعداد الجهاز المناعي . [18,37,38,39]

يمكن تلخيص الآلية المرضية بخمس مراحل مختلفة:

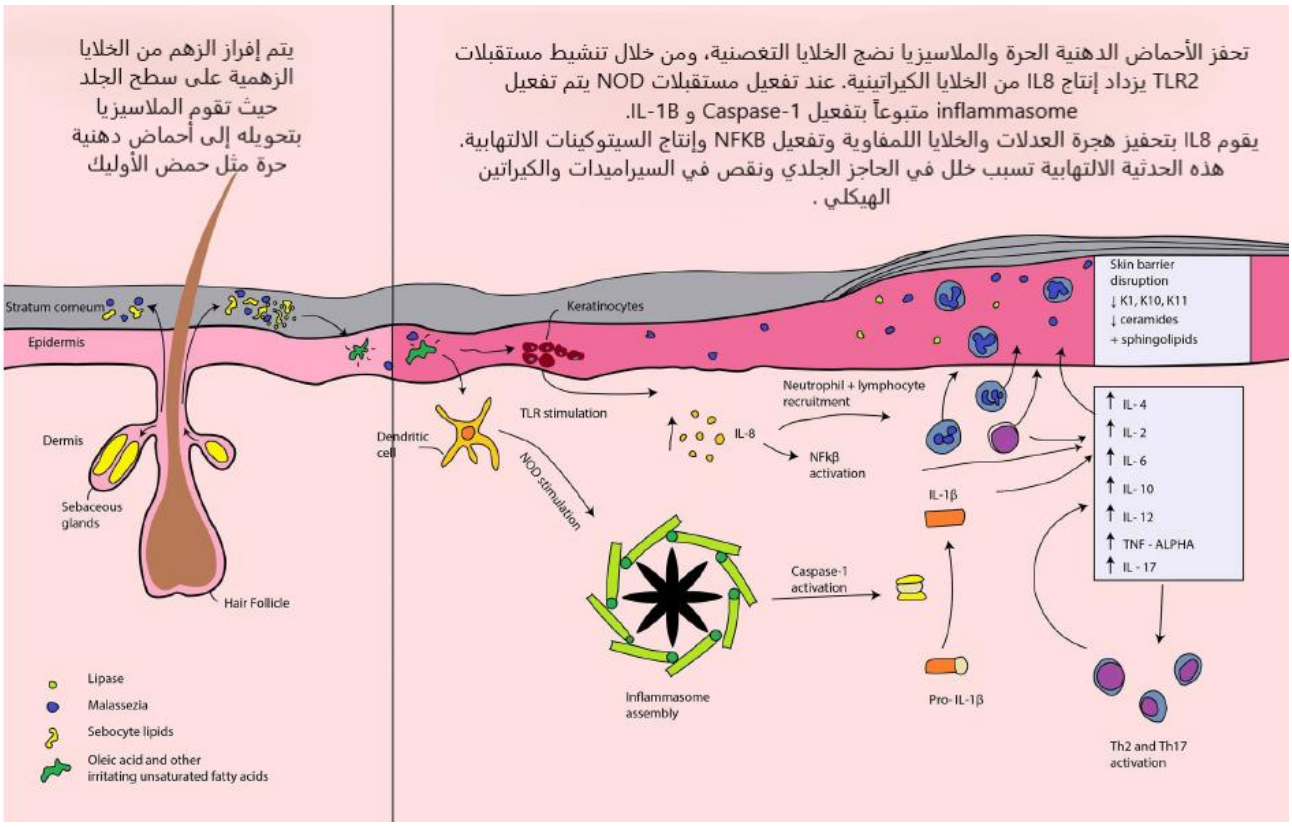
1. تفرز الغدد الدهنية الدهون على سطح الجلد. [38,40,41]

2.تستعمر الملاسيزيا المناطق المغطاة بالدهون. [37,38,42]

3.يتم إفراز الليباز بواسطة الملاسيزيا، مما يؤدي إلى تكوين الأحماض الدهنية الحرة وبيروكسيدات الدهون التي تنشط الاستجابة الالتهابية. [38,43,44]

4. يقوم الجهاز المناعي بتوليد السيتوكينات، مثل (IL-1a و IL-1B و IL-2 و IL-4 و IL-6 و IL-8 و IL-10 و IL-12 و TNF-a) وهذا يحفز تكاثر الخلايا الكيراتينية وتمايزها. [45,46,47,48]

5. خلل في حاجز الجلد مع احمرار واضح سريريًا وحكة وتقشر. [3,49,50]



الشكل (1): ملخص الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب الجلد المثّي.[51]

وقد تورطت العديد من العوامل الداخلية والخارجية في تطور المرض.

تشمل العوامل الخارجية فطر الملاسيزيا وغيرها من عضويات الجلد، الإجهاد، ممارسات العناية السيئة بالبشرة والشعر، ظروف الطقس، وبعض الأدوية مثل العوامل المضادة للورم (antineoplastic agents) ومثبطات مستقبلات عامل نمو البشرة (epidermal growth factor receptor inhibitors) .[32,44,52,53,54]

كما تم تحديد التغيرّات في الفلورا الجرثومية (bacterial microbiome) مؤخراً كعامل مساهم أيضاً في التهاب الجلد المثي. [55,56]

تشمل العوامل الداخلية الجنس الذكري، زيادة نشاط الأندروجين، نشاط الغدد الدهنية وتركيب الدهون مع وجود دراسات حديثة تشير إلى دور محتمل للغاية للعوامل الوراثية والجهاز المناعي .[38,45,57]

من المرجح أن يكون الانتشار المتزايد لدى الذكور بسبب مستويات الأندروجين الأعلى مقارنة بالإناث، حيث تؤثر الأندروجينات على نشاط الغدد الدهنية وتكوين الدهون بطريقة تعزز نمو الملاسيزيا. [38,39,45]

4-2-العضويات المسببة (Causative organisms):

تم اقتراح وجود صلة بين الفطريات ومرض التهاب الجلد المثي لأول مرة من قبل لويس تشارلز مالاسيز في عام 1874، والذي أطلق اسمه على جنس الخميرة المحبة للدسم الموجودة في جلد المصابين بمرض التهاب الجلد المثّي وقشرة الرأس.[58]

وقد تم دعم دورها الممرض من خلال الدراسات التي أظهرت أن استخدام العوامل المضادة للفطريات يؤدي إلى شفاء المرض [59]، وأن نكس المرض يرتبط بظهور الملاسيزيا مرة أخرى.[60]

ولكن الملاسيزيا هي جزء من فلورا الجلد الطبيعي، وكيف يتغير تفاعل هذة الخميرة مع المضيف من علاقة متعايشة إلى علاقة ممرضة يظل لغزًا.[61]

قد تكون العوامل المتعلقة بالمضيف مثل تغيرات الزهم، حاجز الجلد المتضرّر، واستجابة المضيف الشاذّة أكثر أهمية من الخميرة نفسها .[62]

إن الهندسة الوراثية للملاسيزيا أصبحت ممكنة الآن وينبغي أن تساعد في توضيح الآليات التي قد تؤدي إلى المرض.[63]

يُعتقد أن فوعة الملاسيزيا ترجع إلى محتواها العالي من الدهون في جدار الخلية، والذي يوفر الاستقرار الميكانيكي، ويحميها أيضاً من البلعمة.[64,65]

هناك أدلة متضاربة حول ارتباط كمية الخميرة بشدة المرض. [66]

لقد خضعت ال Malassezia لتغييرات في التسمية منذ تحديدها، بما في ذلك إعادة تسميتها بـ

Pityrosporum (–ovale, orbiculare and pachydermatis) في الخمسينيات، كما كشفت الدراسات الجزيئية والجينية المعاصرة، عن تعقيد هذا الجنس، وتم التوصل حتى الآن أنه يتألف من 18 نوعاً والعديد من السلالات المتميزة وظيفياً، تم التعرف على ما لا يقل عن 10 أنواع تتواجد على الجلد البشري.[67]

ارتبطت أنواع مختلفة من الملاسيزيا بالتهاب الجلد الدهني، الأكزيما التأتبية، النخالية المبرقشة، قشرة الرأس، الصداف والتهاب الجريبات.[68]

إن فهم فطريات الجلد أحدث ثورة من خلال التقدم في التقنيات الجزيئية التي تتغلب على قيود أساليب الدراسة القائمة على الزرع، وقد حددت هذه التقنيات الملاسيزيا باعتبارها سائدة في جميع مواقع الجسم باستثناء القدمين.[69]

يبدأ استعمار الجلد في غضون ساعات من الولادة، ويزداد مع الوقت ويكتسب نوعاً من التنوع ويكون مشابهاً للأم خلال فترة حديثي الولادة [70] مع تغيّر كبير أثناء البلوغ، وربما يرجع ذلك إلى زيادة نشاط الغدد الدهنية وتغيّر تركيب الزّهم .[71]

الأنواع الأكثر شيوعاً المرتبطة بالتهاب الجلد المثّي هي:

(M. globose, M. restricta, M. furfur, M. sympodialis, M. obtuse, M. slooffiae) ومؤخراً (M. arunalkej). [72,73,74]

ولكن تعد M. restricta و M. globosa النوعان الأكثر إحداثاً للمرض من الملاسيزيا في معظم الدراسات، ويُقترح أن لديهما زيادة كبيرة في التعبير عن جينات الليباز مما يساهم في فوعتهما وإمراضيتهما.[51]

في السنوات الأخيرة، أجريت العديد من الدراسات التي تبحث في الاختلافات بين هذه الأنواع، تبين بأنها تتنوع تبعاً لمواقع الجسم المختلفة والاختلافات الجغرافية.

حيث يبدو أن انتشار أنواع الملاسيزيا المختلفة يختلف بين البلدان، وفقًا لـ Barac وآخرون، فإن M. globosa هو النوع الأكثر انتشاراً في كندا وإيران واليونان [45,75,76,77] .

يعد M. restricta هو النوع الأكثر انتشاراً في كوريا الجنوبية والبوسنا، وفي صربيا هو M. sloof–fiae [45,78]

كشفت ثلاث دراسات حديثة أجريت في الهند والصين أن M. restricta و M. globosa هما النوعان الأكثر انتشارًا على جلد المرضى المصابين[39] ، والسبب وراء هذا الاختلاف بين البلدان غير معروف.

على فروة الرأس والجبهة، يعد M. restricta هو الأكثر شيوعاً، بينما يعد M. globosa هو النوع الأكثر شيوعاً على الصدر والظهر، وتُعزى الاختلافات في توزيع هذين النوعين إلى محتوى دهني مختلف في مواقع مختلفة من الجسم.[73,79,80,81,82]

بالإضافة إلى أنواع الملاسيزيا، يُقترح أن بعض الجراثيم تساهم أيضاً في التسبب في مرض التهاب الجلد المثي، من خلال قدرتها على تحليل الدهون وتوفير العناصر المغذية التي تعزز نمو الملاسيزيا. [51]

قامت دراسة حديثة أجراها تاناكا وآخرون بتحليل عضويات الجلد الدقيقة، في المواقع المصابة وغير المصابة، لدى ٢٤ مريضاً مصاباً بمرض التهاب الجلد المثي، باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل الكميPCR، أظهرت النتائج غلبة جراثيم النيسريات والمكورات العنقودية والمكورات العقدية على الجلد المصاب [83] .

تشمل الجراثيم الإضافية المتورطة الوتديات Corynebacterium والبروبيونية Propionibacterium [51] ، وذكرت دراسة حديثة أخرى أن العنقوديات المذهبة كانت الجراثيم الأكثر شيوعاً من بين فلورا الجلد لدى المرضى الذين يعانون من التهاب الجلد المثّي، مما يشير إلى دور سببي للعنقوديات المذهبة بهذا المرض. [84]

تمتلك الملاسيزيا العديد من التأثيرات المحرّضة للالتهابات، والتي قد تكون ذات صلة بالآلية المرضية لالتهاب الجلد المثي [85].

كما تمتلك العديد من الأنزيمات الحالة بما في ذلك اللّيباز خارج الخلية، الفوسفوليباز، السفينغوميليناز الحمضي والبروتياز التي تسمح لها باستخدام دهون وبروتينات الجلد .[86,87]

تم العثور على زيادة إفراز اللّيباز والفوسفوليباز لدى مرضى التهاب الجلد المثّي، وزيادة بتحرّر الأحماض الدهنية الحرة، مثل حمض الأوليك الذي له تأثيرات مهيّجة مباشرة على الجلد، وحمض الأراشيدونيك وهو طليعة للوسائط الالتهابية. [88]

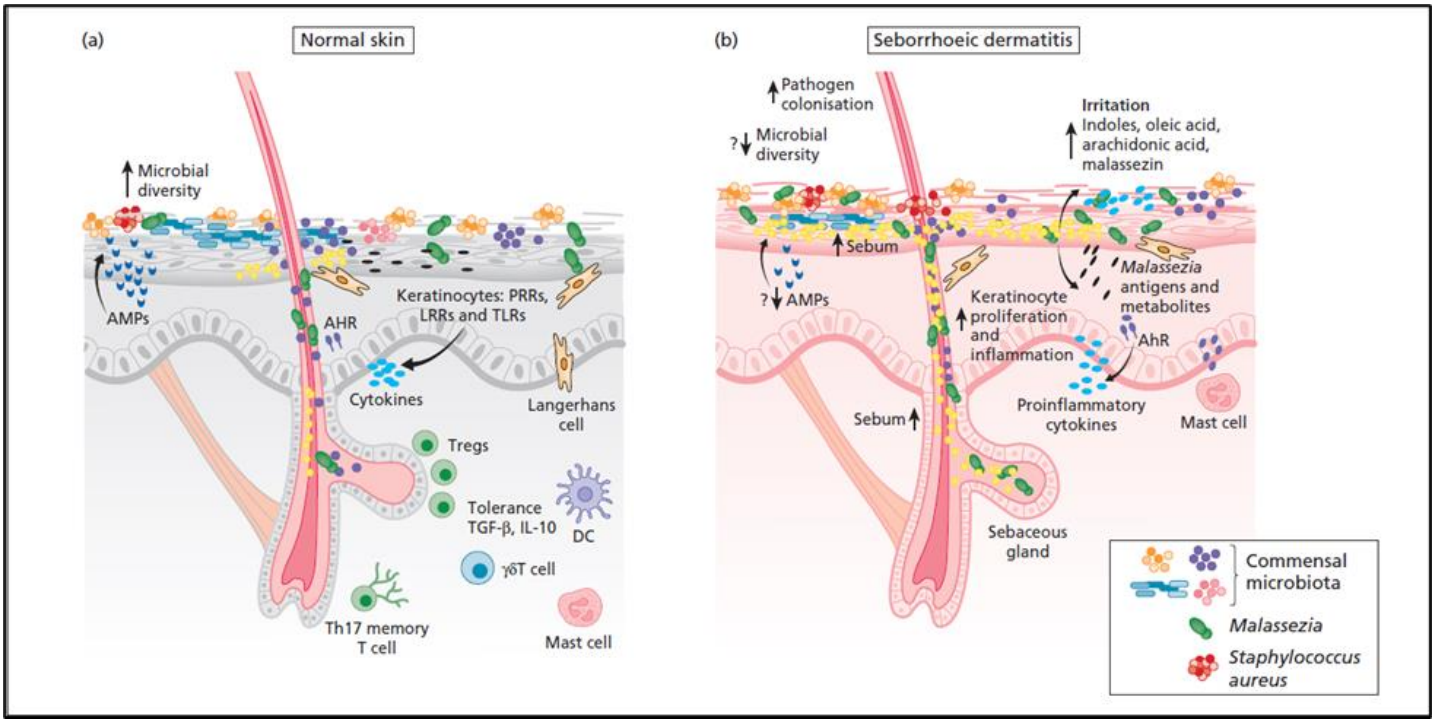
يسبب حمض الأوليك زيادة توسّف الخلايا الكيراتينية، وضعف وظيفة حاجز البشرة، ويمكن أن يؤدي إلى ظهور قشرة الرأس لدى الأفراد المعرضين للإصابة [89]، كما أنه يعزّز نمو الخميرة وتطور الخيوط الفطرية خارج الجسم الحي [90].

يختلف نشاط ليبّازات المالاسيزيا وفقاً لدرجة حموضة الجلد، ويُعتقد أن الليباز 5 الذي تنتجه الملاسيزيا M. restricta يلعب دوراً في المرض الشديد، حيث يزداد نشاطه عند درجة الحموضة العالية المرتبطة بالجلد المصاب [91].

قد تؤثر التغيّرات في التوازن البروتيني أيضاً على تأثيرات الأحماض الدهنية، حيث لوحظ أن زيادة الكاليكرين 5 في الطبقة المتقرنة، وغياب الببتيداز المعدل له ارتبط باستعداد عالي للإصابة بقشرة الرأس الناجمة عن حمض الأوليك [92,93].

أظهرت الدراسات المختبرية أن الملاسيزيا تثير إفراز مجموعة من السيتوكينات (IL-1b و IL-6 و IL-8 و IL-10 و TNF-a و TGF-β) من الخلايا الكيراتينية المعزولة وخلايا الدم المحيطية أحادية النواة.[68,94]

لا يزال من غير الواضح كيف تؤثر الملاسيزيا على التعايش والالتهاب والمناعة التلاؤمية [68].



الشكل (2): يلخص التغيّرات في عضويات الجلد والاستجابة الالتهابية، التي تحدث في التهاب الجلد المثّي مقارنة بالجلد الطبيعي. [68]

في الحالة السليمة (A): يحتفظ الجلد بتنوع مرتفع في العضويات الدقيقة عند مقارنته بالتهاب الجلد الدهني.

تستشعر الخلايا الكيراتينية العضويات الدقيقة الجلدية من خلال التعرف على أنماط العضويات الدقيقة الممرضة عبر مستقبلات التعرف على الأنماط (PRR) والتكرارات الغنية بالليوسين (LRR) ومستقبلات تول(TLR) ، كما هو موضح في (A).

يؤدي ارتباط العضويات الدقيقة الممرضة مع المستقبلات إلى تحفيز استجابات المناعة الفطرية، ممّا يؤدي إلى إفراز ببتيدات مضادة، يمكنها تعطيل مجموعة متنوعة من العوامل الممرضة بسرعة بما في ذلك الفطريات والبكتيريا، وتتفاعل خلايا لانغرهانس مع المستضدات في البشرة للكشف عن خرق حاجز البشرة والحفاظ على التوازن الداخلي.

يعتمد تحمل الجلد على الخلايا التائية التنظيمية (Tregs) ، وهي مجموعة من الخلايا اللمفاوية التي تتحكم في الاستجابة المناعية للمستضدات، من خلال إطلاق السيتوكينات المثبّطة بما في ذلك (TGF-B و IL-10).

في التهاب الجلد المثّي (B): يؤدي التغيير في تركيب الدهون إلى زيادة في نمو سلالات الملاسيزيا، والتي قد تسبب المرض، حيث يؤدي زيادة مستعمرات الملاسيزيا وإفراز الليباز، إلى تحويل الزّهم والأحماض الدهنية في الطبقة المتقرنة إلى منتجات ثانوية، مثل حمض الأوليك وحمض الأراشيدونيك التي تسبب تهيجاً والتهاباً في الجلد.

قد تؤدي مستقلبات الإندول مثل ال malassezin، وهو رابط قوي لمستقبل (الهيدروكربون الأريل the aryl hydrocarbon)، إلى تغيير التعبير الوراثي، مما يؤدي إلى زيادة تكاثر الخلايا الكيراتينية وحدوث الالتهاب، كما يشير تراكم الهيستامين في آفات التهاب الجلد المثي إلى نزع تحبب الخلايا البدينة.

قد **تتأثر استجابة المضيف للملاسيزيا** أيضاً بمجموعة من المستقلبات المنظمة للمناعة التي تفرزها الخميرة، حيث وجد أن سلالات M. furfur المعزولة من جلد المرضى المصابين بالتهاب الجلد المثّي، تنتج مستويات متزايدة من المواد الإندولية النشطة بيولوجياً عن طريق استقلاب التربتوفان، بما في ذلك formylindolocarbazole, indolocarbazole, malassezin and pityriacitrin. [95].

وهي ربيطات قوية لمستقبل الهيدروكربون الأريل، وهو مستقبل نووي ومنظم نسخ له تأثيرات متعددة، تشمل تعديل وظيفة مستقبلات Toll-like [54,55] وتنظيم الإجهاد التأكسدي.[96,97]

قد يلعب الإجهاد التأكسدي المتزايد دوراً ممرضاً، [98] مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات بيروكسيدات السكوالين كما هو موجود في فروة الرأس المصابة بالقشرة .[99]

تم تحديد مستويات مرتفعة من الكاثيبسين S والهيستامين في عينات فروة الرأس من المرضى الذين يعانون من التهاب الجلد المثّي وقشرة الرأس [100]، وقد تلعب دورًا في الحكة التي تصاحب المرض عادةً.[101]

4-3- علم المناعة والبيولوجيا الجزيئية:

في السنوات الأخيرة، كان هناك تقدم كبير في فهمنا للعديد من المسارات والتقنيات المناعية والجزيئية الحيوية.[60]

يُعتقد أن خميرة الملاسيزيا تحفز نضوج الخلايا التغصنية، وتحفيز Th2 وتحفيز عدد كبير من المسارات الالتهابية وإفراز السيتوكينات المختلفة، مع تعطيل حاجز الجلد[55]

لوحظ زيادة عدد كبير من الوسائط الالتهابية، بما في ذلك (IL-1a و IL-1B و IL-2 و IL-4 و IL-6 و IL-8 و IL-10 و IL-12 و TNF-a) ، بيتا ديفينسين، إنترفيرون y ، أكسيد النيتريك، والهيستامين [46] .

يبدو أيضاً أن هناك خللاً في بعض المكونات الحيوية البنيوية للبشرة مثل الكيراتين 1 و10 و11، بالإضافة إلى السيراميدات والسيفينغوليبيدات، والتي تعد مهمة لسلامة حاجز الجلد .[46,102]

ثبت أن السيراميدات، السيفينغوليبيدات، بالإضافة للوسائط الالتهابية مثل (IL-1 , IL-8) والهيستامين تعود إلى مستوياتها الطبيعية مع العلاج الناجح لالتهاب الجلد المثّي. [45,46,47,48]

يلعب الجهاز المناعي الفطري دوراً رئيسياً في المرض من خلال تحفيز الاستجابة المناعية البدئية ضد الملاسيزيا، ومع ذلك، كان هناك أبحاث محدودة حول هذا الموضوع. [48]

عندما تتفاعل الملاسيزيا مع الخلايا البشروية في الأفراد المعرضين للإصابة، يتم تحفيز الخلايا المقدمة للمستضد من خلال تفعيل مستقبلات التعرف، هناك العديد من الأنواع المختلفة لمستقبلات التعرف، التي يتم تحفيزها في هذه العملية مثل مستقبلات Toll-like receptor-2 ومستقبلات NOD-like receptors ومستقبلات الليكتين من النوع C. [48,103]

بعض مستقبلات (Nod-like receptors) هي جزء من معقد بروتيني داخل الخلايا يسمى inflammasome، مع تحفيز هذه المستقبلات يتم تجميع ال inflammasome وتفعيلها وهذا بدوره يفعّل بروتياز كاسباس-١ (Caspae-1) الذي يتواسط تحويل Pro IL-1B إلى IL-1B النشط وهوى سايتوكين التهابي قوي يشارك في التسبب في العديد من الأمراض، بما في ذلك التهاب الجلد المثّي. [104,105]

بالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أيضاً أن تحفيز مستقبلات extracelluler toll-like receptor-2 يعد آلية مهمة، وذلك بشكل أساسي من خلال زيادة إنتاج IL-8 بواسطة الخلايا الكيراتينية، مما يؤدي إلى هجرة العدلات والخلايا الليمفاوية وتنشيط NF-kB .[106]

على وجه الخصوص، ثبت أن أكثر أنواع الملاسيزيا انتشاراً في التهاب الجلد المثي وهي M. globosa و M. restricta، تثير استجابة أكبر لل IL-8 من الأنواع الأخرى.[51]

يبدو أن التهاب الجلد المثي يشترك في بعض السمات الفيزيولوجيا المرضية المناعية مع جلادات أخرى، بما في ذلك الصدفية والتهاب الجلد التأتبي، ولكنها تختلف عن كل منها في العوامل المحفزة المرتبطة بها[39,46,48]

4-4- العوامل البيئية ونمط الحياة:

تم الإبلاغ عن حدوث المرض بشكل أكثر شيوعاً في فصل الشتاء عندما تضعف وظيفة حاجز الجلد، وفي ظروف الرطوبة العالية، وعلى الرغم من كونه مرضاً يصيب المناطق الغنية بالدهون، إلا أنه غالباً ما يكون مصحوباً بجفاف عام للجلد. [24]

قد تؤثر ممارسات العناية بالبشرة على المرض، لأن مستحضرات التجميل تحتوي على مكونات مختلفة يمكن أن تؤثر على عضويات الجلد، وقد تكون ممارسات تصفيف الشعر مهمة أيضاً، حيث وجدت دراسة أجريت على فتيات

أمريكيات من أصل أفريقي بعمر أكبر من 15 عاماً، ارتباطاً مهماً بين التهاب الجلد المثّي واستخدام وصلات الشعر وتطبيق زيت الشعر . [107]

قد يكون اختيار الزيت مهماً فقد وجد الباحثون أن الزيوت الطبيعية، وخاصة زيت الزيتون وزيت الأفوكادو، والشمع، وبعض إسترات الأحماض الدهنية، تعزز نمو الملاسيزيا، في حين أن المكونات الأخرى بما في ذلك اللانولين، والبارافين والمواد القائمة على السيليكون، والبوليمرات وإيثرات الكحول الدهنية لم يكن لها أي تأثير على نمو الملاسيزيا.[108]

ومع ذلك، فقد تم الإبلاغ عن أن زيت جوز الهند يساعد في علاج قشرة الرأس [109]، لذلك قد تكون التأثيرات مختلفة عند وضع مستحضرات التجميل على الجلد، هذا الموضوع المعقد يستحق المزيد من الدراسة.

إن دور النظام الغذائي مثير للجدل، ففي دراسة روتردام تم تقييم الأنماط الغذائية لدى 4397 مشاركاً، حيث وجد المؤلفون أن تناول كميات كبيرة من الفاكهة كان مرتبطاً بانخفاض معدل الإصابة، في حين ارتبط النمط الغذائي الغربي لدى الإناث بارتفاع نسبة الإصابة بالتهاب الجلد الدهني. [110]

كما تم الإبلاغ عن وجود ارتباط بين المرض ونقص فيتامين د. [111]

لم يتم العثور على أي ارتباط بين انتشار المرض والكحول أو التدخين في دراسة روتردام، في حين أفادت دراسة أخرى بوجود ارتباط بين هجمات المرض، وزيادة استهلاك الكحول بالإضافة إلى الإجهاد النفسي.[104]

4-5- الإفراز المثّي:

الغدد الزهمية هي غدد موزعة على نطاق واسع في جميع مناطق الجسم باستثناء راحة اليد وباطن القدمين وظهر القدمين، ولديها أكبر تركيز في الوجه، يليه الظهر والصدر. [38]

إن الغدد الزهمية لها دور قوي في إمراضية التهاب الجلد المثّي، نظراً لميل المرض لإصابة المناطق الغنية بالغدد الزهمية النشطة وغالباً ما يرتبط ذلك بزيادة إنتاج الدهون، مما قد يسهل بدوره نمو الملاسيزيا، بالإضافة إلى أن ذورة إصابته تتوافق مع ذروة نشاط الغدد الزهمية (عند الرضع، في سن البلوغ). [51]

ومع ذلك، قد يكون لدى مرضى التهاب الجلد الدهني إنتاج طبيعي للزهم، وأولئك الذين يعانون من إنتاج دهني مفرط غالباً لا يكون لديهم التهاب الجلد الدهني، وبالتالي لا يبدو بأن كمية إنتاج الدهون وحدها هي عامل الخطر الحاسم.

نشاط الدهون العالي له ارتباط مباشر بالتهاب الجلد المثّي والعد الشائع، ويرتبط عكسياً بالتهاب الجلد التأتبي

وعلاوة على ذلك، فقد ثبت أن المرضى الذين يعانون من العد الشائع والتهاب الجلد المثّي أقل عرضة للإصابة بالتهاب الجلد التأتبي. [39,83,113]

تتكون طبقة الدهون على سطح الجلد من كل من الدهون المشتقة من الخلايا الزهمية والخلايا الكيراتينية، يتم دمج دهون الخلايا الكيراتينية ضمن الطبقة المتقرنة، بينما يتم إفراز دهون الخلايا الزهمية على سطح الجلد.[51]

يختلف تركيب دهون الزهم عن دهون الخلايا الكيراتينية، يوجد السكوالين فقط في دهون الزهم ويستخدم كعلامة للتمييز بين ليبيدات الخلايا الزهمية وليبيدات الخلايا الكيراتينية. [113,114]

تستخدم الملاسيزيا الأحماض الدهنية المشبعة، تاركة وراءها الأحماض الدهنية غير المشبعة المخرشة مثل حمض الأوليك، يُعتقد أن حمض الأوليك هو المحفز الرئيسي للالتهاب، ويُعتقد أن حساسية الفرد لهذا الحمض الدهني الحر المهيج تلعب دوراً حاسماً في التسبب في المرض، عندما يتم تطبيق حمض الأوليك موضعياً، يعاني المرضى المصابون بالتهاب الجلد المثّي من توسف جلدي أكثر شمولاً من الأشخاص غير المصابين، مما يُظهر حساسيتهم المتزايدة الكامنة لخلل حاجز الجلد الناجم عن الأحماض الدهنية. [38,43,83,113,115]

4-6- العوامل الهرمونية:

يبدو تأثير الهرمونات الأندروجينية ذو علاقة وثيقة بالمرض لأسباب عديدة منها:[116]

- يشاهد التهاب الجلد المثي عند الرضع حيث تكون الغدد الزهمية فعالة عند الولادة بسبب التحريض الناجم عن الأندروجينات الوالدية، ولكن عندما ينتهي التحريض تتوقف هذه الغدد عن العمل حتى سن البلوغ.
- يتحسن التهاب الجلد المثي بشكل كبير أثناء الحمل.
- أشيع عند الذكور في جميع الفئات العمرية منه عند الإناث، (ومع ذلك، أفادت بعض الدراسات بانتشار أعلى بين النساء، والذي يُعزى إلى الاستخدام المتكرر لمستحضرات التجميل). [45,57]
- التهاب الجلد المثي شائع عند النساء ما بعد سن الضهي حيث أن فعالية الغدد الزهمية تنشط بالأندروجين وتتثبط بالاستروجين المبيضي، ولذلك فتطوره بعد سن الضهي ناتج عن نقص إنتاج الإستروجين المبيضي.

حيث يتم تحفيز نشاط الغدد الدهنية بواسطة الأندروجينات والستيروئيدات القشرية الكظرية، وتلعب الأندروجينات دوراً مهماً في تنظيم نشاط الغدد الدهنية.[38]

4-7- دور المورثات:

على عكس الأكزيما التأتبية والصدفية، لا يوجد فهم واضح للوراثة أو الأساس الوراثي لالتهاب الجلد المثّي، ولكن دراسات حديثة أظهرت أن الاستعداد الوراثي يلعب دوراً على الأرجح، حيث تميل بعض أنواع مستضدات الكريات البيضاء البشرية (HLA) إلى زيادة الميل للإصابة بالمرض. [51]

في عام 2014، أفادت دراسة حالة وشاهد قارنت أليلات HLA في الأفراد المصابين بالتهاب الجلد المثّي والمتطوعين الأصحاء، عن ارتباط ثلاثة أليلات بالمرض 32 * SD-A و DQB1'05 و 01 * DRB1. [117]

أجرى Sanders وآخرون دراسة مرتبطة على مستوى DNA لتحديد المتغيرات الوراثية المرتبطة بالمرض، لم يجدوا موضعاً خاصاً لالتهاب الجلد المثّي، ولكن استنتجوا وجود بعض التداخل بين التهاب الجلد المثّي والصدفية والأكزيما التأتبية خاصة في مجموعة مورثة LCE3. [118]

في عام 2018، اقترح Mills وآخرون مجموعة من المورثات، والتي وُجد أنها تترافق مع عدد من الأمراض الجلدية، بما في ذلك التهاب الجلد المثي، الصدفية، التهاب الجلد التأتبي، والعد الشائع. [119]

حتى الآن تم تحديد 11 طفرة جينية أو أعواز بروتينية، يمكن أن تسبب التهاب الجلد المثّي، تلعب معظم هذه الطفرات دوراً إما في الاستجابة المناعية أو التمايز البشروي، تم تلخيص هذه الطفرات في دراسة أجريت عام 2017 من قبل Karakadze وآخرون.[33]

تشمل الطفرات المرتبطة بضعف المناعة الجلدية لدى البشر ACT1, C5, IKBKG, STK4 .

طفرة ACT1 :[120]

تؤدي إلى عيوب في المناعة الجلدية، عن طريق تعطيل إشارات IL−17، مما يؤدي إلى استجابة مناعية غير طبيعية للفطريات الجلدية.

عيوب المتممة C5:[121,122] إن المتممة C5 ضرورية لبلعمة العوامل الممرضة، حيث تؤدي هذه العيوب إلى انخفاض الاستجابة المناعية الفطرية ضد الملاسيزية، مما يؤدي إلى زيادة أعداد الملاسيزية على الجلد، وقد تظهر على شكل مرض لاينر (إسهال و التهابات متكررة و التهاب جلد مثّي معمم و هزال عند الرضع).

طفرة IKBKG:[123]

تشفّر مورثة IKBKG مُعدّل العامل النووي kB الأساسي(NEMO) ، وهو ضروري لإشارات NK–kB ، حيث يلعب هذا المسار دوراً حيوياً في تنظيم المناعة الفطرية والتلاؤمية، إنتاج السيتوكينات، العدوى والالتهاب.

فإن هذه الطفرة تؤدي إلى تعطيل إشارات NK–kB

طفرة STK4: [124,125]

STK4 كيناز مهم لتوازن عمل الخلايا اللمفاوية، فهذه الطفرة تؤدي إلى نقص في الخلايا اللمفاوية التائية CD4، وانخفاض مستوى C4 في المصل، وأنواع مختلفة من أعواز المناعة .

طفرة ZNF750: [125,126]

أدت إلى خلل في عامل النسخ الذي ينظم التمايز النهائي للخلايا الكيراتينية.

4–8– الأدوية:

قد تنتج مجموعة من الأدوية طفحاً يشبه التهاب الجلد المثّي، بما في ذلك تلك التي تحتوي على مجموعات سلفهيدريل (كابتوبريل، د–بنسيلامين، صوديوم أوروثيومالات) وأملاح الذهب الأخرى، الليثيوم، الميثيل دوبا، الكلوربرومازين والسيميتيدين. [127]

وجدت دراسة أجريت على مرضى مصابين بعدوى فيروس التهاب الكبد سي الذين عولجوا بالإنترفيرون A والريبافيرين أن التهاب الجلد المثّي كان أحد أكثر المضاعفات الجلدية شيوعاً. [128]

تم الإبلاغ عن طفح جلدي يشبه التهاب الجلد المثّي [129,130] وإعادة تنشيط المرض لدى المرضى الذين يتلقون IL2 المعاد تركيبه. [131]

قد تظهر الطفوح الجلدية الشبيهة بالتهاب الجلد المثّي أيضاً كاستجابة جلدية لأدوية العلاج الكيميائي الهدفي بما في ذلك مثبط عامل نمو البشرة إيرلوتينيب [132,133] ومثبطات مولتي كيناز سورافينيب [134] وسونيتينيب[135] وداسيتينيب[136] ومثبط BRAF فيمورافينيب[137].

لقد تم الإبلاغ عن أن استخدام ٥-فلوروبوراسيل الموضعي قد يؤدي إلى تحفيز أو تفاقم التهاب الجلد المثي في مواقع بعيدة وقد تتحرض هجمات شديدة أيضاً عن طريق العلاج الجهازي.[138]

تم الإبلاغ عن ظهور التهاب الجلد المثّي والصداف المثّي لدى المرضى الذين يعانون من الأكزيما التأتبية الشديدة الذين عولجوا بالدوبيلوماب [139] وأفادت دراسة استرجاعية أجريت على 1000مريض عولجوا بهذا العقار البيولوجي المضاد لـ IL-13 / IL-4 أن 4.2% طوّروا التهاب جلدي في الرأس والرقبة [140].

5-التظاهرات السريرية:

5-1- التهاب الجلد المثّي عند الرضع:

يبدأ هذا الشكل عادة بعد حوالي أسبوع من الولادة، وبشكل أشيع بين الأسبوع الثالث والأسبوع الثامن، وقد يستمر لعدة أشهر وعادة يشفى عفوياً خلال العام الأول من الحياة، في البداية، تنشأ قشور دهنية ناعمة بمناطق قمة الرأس واليافوخ الأمامي، والتي قد تمتد لاحقاً لتشمل كامل فروة الرأس، قد يؤدي الالتهاب والنز في النهاية إلى ظهور كتلة سميكة من القشور الدهنية الملتصقة والتي تغطي معظم فروة الرأس وتسمى "قبّعة المهد". [141,142,143]

تعتبر قبعة المهد (cradle cap) من أكثر المظاهر السريرية شيوعاً وقد تظهر الإصابة على الوجه، منطقة خلف الأذن، طيات الجسم والجذع وفي حالات نادرة قد تكون معممة (الشكل 3)، هناك شكل شائع أيضاً عند الرضع وهو الإصابة بمنطقة الحفاض[3,32,144,145] .

في الوجه أشيع ما تكون الإصابة في الجبهة والحاجبين والأجفان والطيات الأنفية الشفوية، وقد تمتد الإصابة إلى العنق وعلى جانبي الوجه إلى المنطقة الصدغية، وتكون إصابة المنطقة خلف الأذن هي الأكثر شدة. [142,143]

في المنطقة الحفاضية تشمل الإصابة الثنيات، وعلى الجذع تفضل الإصابة منطقة السرة، يتظاهر المرض على شكل مناطق من الحمامى واضحة الحدود أو بشكل لويحات لماعة ملتهبة مع وسوف وحويصلات دقيقة، عادة لا يشاهد حطاطات ولا آفات متحزّزة. [142,143]

عادةً تكون آفات الإبطين والثنيات الإربية والرقبة والثنيات خلف الأذن ملتهبة بشكل حاد، ونازة، وواضحة الحدود، ومحاطة بآفات سواتل (الشكل4). [141]

يمكن أن تحدث عدوى ثانوية بأنواع المبيضات أو أحياناً جراثيم (مثل العقديات من المجموعة أ)، وقد يتطور طفح جلدي منتشر من الحطاطات الوسفية ذات المظهر الصدفي "ارتكاس صدافي الشكل" على الجذع والأطراف القريبة والوجه بالتزامن مع التهاب الجلد الدهني الشديد، وخاصة في منطقة الحفاض. [141]

في بعض الحالات يبدأ المرض في المنطقة الحفاضية وفي حالات أخرى يبدأ في الوجه والفروة، ولكن من النادر أن يبدأ الاندفاع على جلد الجذع خارج المنطقة الحفاضية، أحياناً يظهر الإندفاع بشكل متزامن في الوجه والفروة والمنطقة الحفاضية، ويميل للانتشار بسرعة خفيفة ليشمل الفروة والوجه والعنق ومنطقة الحفاض والإبطين. [142,143]

عادة ما يعاني الأطفال ذوو البشرة الداكنة من حمامى خفيفة، وتقشر ونقص تصبغ بدلاً من قشرة الرأس (قبّعة المهد) النموذجية، وغالباً ما يكون لها سمات متداخلة مع الأكزيما التأتبية . [146]

لا يكون التمييز بين التهاب الجلد الدهني عند الرضع والأكزيما التأتبية واضحاً دائماً، وجدت دراسة أجريت على الرضع المصابين بالتهاب الجلد الدهني أن عدداً كبيراً منهم طوروا إصابة بالأكزيما التأتبية في غضون فترة قصيرة

من الزمن، كما تتداخل سمات التهاب الجلد الدهني عند الرضع أيضاً مع ما يسمى بالتهاب الجلد الحفاضي صدافي الشكل. [147]

الحالة العامة للرضيع تكون جيدة والحكة خفيفة نسبياً على عكس التهاب الجلد التأتبي، ولا يحدث عادةً اضطراب في النوم أو التغذية. [142,143]

عند الأطفال، يكون المرض محدود عادةً محدوداً ويشفى عفوياً، في حين أنه غالبًا ما يكون حالة مزمنة وناكسة عند البالغين. [3,18,19]

الشكل (3): قبّعة المهد عند الرضع.[141]

الشكل (4) :التهاب الجلد المثّي عند الرضع:

إصابة منتشرة مع آفات نازّة تشمل العنق والثنيات والإبطين والطيات الإربية وتمتد للجذع والأطراف. [141]

5-2- التهاب الجلد المثّي عند البالغين:

5-2-1- مقدمة:

يتم تعريف التهاب الجلد الدهني من خلال المعايير السريرية، بما في ذلك: [141]

- لطخات أو بقع واضحة الحدود أو لويحات رقيقة تتراوح من اللون الأصفر الوردي إلى الأحمر الباهت إلى البني المحمر، مع قشور نخالية أو قشور دهنية سميكة؛ قد تشكل حويصلات وجلبات، ولكنها نادرة وغالباً ما تكون بسبب التهيج.
- ميل إلى إصابة المناطق الغنية بالغدد الدهنية – فروة الرأس، الوجه، الأذنين، والمنطقة أمام القص – وفي حالات أقل، المناطق المذحية.

يبدأ المرض عادةً في بداية مرحلة البلوغ على شكل التهاب موضعي وتقشر سطحي للجلد، وقد يستمر حتى العقد السابع مع ذروة في العقد الرابع من العمر. [148,149]

هناك أشكال سريرية مختلفة لالتهاب الجلد المثّي عند البالغين، وهي متغيرة جداً حيث تحدث بدرجات مختلفة من الشدة مع ميل للنكس والإزمان، كما أن الأشكال الشديدة والواسعة من المرض قد تختلط بارتكاس أكزيمائي بعيد عن مكان الإصابة البدئية وخاصة أكزيما عسر التعرق والأكزيما القريصية، ونادراً ما يتعمم التهاب الجلد المثّي ويتحول إلى أحمرية. [148,149]

عادة ما يُرى الشكل الأكثر شدة من المرض عند المرضى الذين يعانون من مرض كامن مثل الأمراض العصبية والنفسية وخاصة مرض باركنسون، أو فيروس نقص المناعة البشرية (الإيدز)[150,151] .

في المرضى ذوي البشرة الداكنة، قد يظهر المرض على شكل لطخات وسفية ناقصة التصبغ. [152]

كما تم ملاحظة شكل مفرط التصبغ يسمى "التصبغ الدهني"، حيث يظهر في مناطق التهاب الجلد المثي النموذجية فرط تصبغ مع شواك بشروي، خاصة عند المرضى الهنود. [153]

قد تكون المناطق المصابة غير عرضية أو مترافقة مع حكة شديدة، وقد تكون الأعراض غير متناسبة مع الموجودات السريرية، وخاصة على فروة الرأس. [148,149]

في المرضى المصابين بالتهاب الجلد الدهني، يكون الجلد حساساً للتهيج، وقد يؤدي التعرض لأشعة الشمس أو الحرارة، الأمراض الحموية والعلاجات الموضعية المخرشة إلى انتشار المرض وحدوث هجمات شديدة، كما يمكن أن تحدث هجمات ناكسة أيضاً بعد تقليل جرعات الكورتيكوستيرويدات الجهازية. [141]

أظهرت دراسة حديثة إلى أن انتشار المرض كان شائعاً بشكل خاص بين الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة خلال فصل الشتاء، وتوصل المؤلفون إلى أن هذا يرجع إلى زيادة جفاف الجلد وضعف وظيفة حاجز الجلد في الشتاء، فضلاً عن التأثيرات الوقائية المحتملة للأشعة فوق البنفسجية خلال فصل الصيف. [51]

في البالغين، قد يحدث التهاب الجلد المثي بالتزامن مع أمراض جلدية شائعة أخرى، مع ميل إلى إصابة المناطق الدهنية مثل: العد الشائع، الوردية، النخالية المبرقشة والتهاب الأجربة الفطري [154].

بالإضافة إلى فطور الأظافر وسعفة القدم.[4]

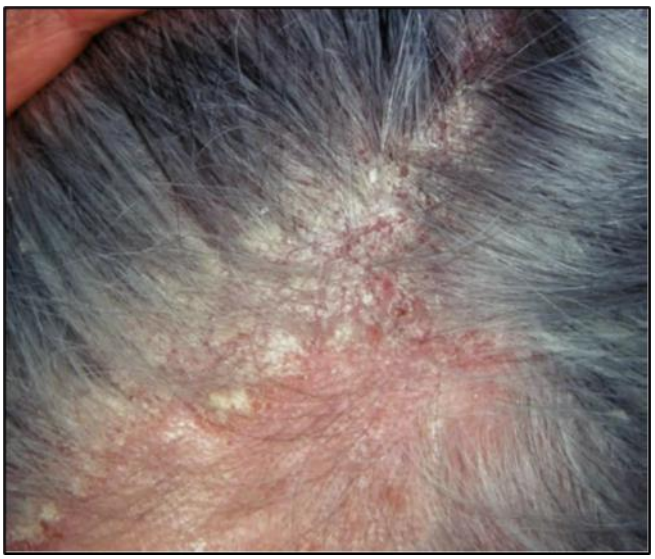
5-2-2- الفروة:

تعتبر نخالية الفروة (قشرة الرأس Dandruff) أشيع شكل لالتهاب الجلد المثي، حيث لا يلجأ معظم الأفراد إلى العلاج الطبي، وتتظاهر على هيئة وسوف بدون التهاب مرئي (دون احمرار أو تهيج هام)، وتقتصر القشرة غالباً على فروة الرأس والمناطق التي تحتوي على الشعر الانتهائي في الوجه (منطقة اللحية)، إلا أنها قد تصيب الصدر والكتفين والظهر أيضاً. [50,155]

وفي مرحلة لاحقة يحدث احمرار حول الجريبات وتوسف تدريجي يمتد ليشكل لطخات محددة قد تبقى مبعثرة

أو تجتمع لتشمل جزء أكبر من الفروة والطية خلف الأذن (الشكل 5 و الشكل 6)، وقد يمتد أمام الخط الجبهي للشعر ويسمى الإكليل المثي corona seborrhoeica (الشكل 7)، وفي الحالات المزمنة قد يكون هناك درجة من فقدان الشعر العكوس. [156]

عادة ما تكون الحكة معتدلة ولكنها قد تكون شديدة، وعند هؤلاء المرضى قد يحدث مضاعفات مثل التهاب الجريبات والدمامل والتهاب غدد ميبوميوس بسبب الخدش والفرك.[149]



الشكل (5): التهاب الجلد المثّي في الفروة.[157]

الشكل (6): إصابة فروة الرأس والطية خلف الأذن.[141]

الشكل (7): الإكليل المثّي.[157]

الشكل (8): التهاب الجلد المثّي في منطقة اللحية.[67]

5-2-3- الوجه:

غالباً ما يكون **<u>التهاب الجلد الدهني في الوجه</u>** متناظراً بشكل ملحوظ، حيث يصيب الجبهة، منطقة المقطب، الأجزاء الإنسية من الحاجبين، الأجفان العلوية، الطيات الأنفية الشفوية، الجوانب الوحشية للأنف، الطيات خلف الأذن وبشكل نادر المنطقة القذالية والرقبة. غالباً ما يكون هناك بقع حمراء أو وردية مع وسوف ناعمة (الشكل 9). [141]

قد تترافق الإصابة مع التهاب الأذن الخارجية مع عدوى جرثومية ثانوية أو عدوى فطرية بالمبيضات، بالإضافة إلى التهاب حواف الأجفان الذي يظهر على شكل حمامى وتقشّرات حول قاعدة الرموش (الشكل10) والتي يمكن أن تسقط داخل العين ممّا يؤدي إلى تهيج الملتحمة واحمرار العين [158]، وقد يؤدي ذلك إلى خلل في وظيفة غدد ميبوميوس وينتج عنه جفاف العين [159].

الشكل (9): التهاب الجلد المثي في الوجه (نلاحظ لويحات رقيقة حمامية محددة مغطّاة بقشور صفراء دهنية، خاصّة في الطيّة الشفويّة الأنفية).[141]

الشكل (10): إصابة الأجفان العلوية والثنيات تحت الحجاج.[141]

5-2-4- الجذع:[160]

الآفات البدئية عبارة عن حطاطات جريبية صغيرة بلون أحمر بني صغيرة مغطاة بوسوف دهنية، وقد تكون الاندفاعات واسعة الانتشار عند بعض المرضى، حيث يحدث توسع وتتلاقي الحطاطات الجريبية لتعطي مظهر اندفاع له وسوف نخالية ناعمة في المركز ووسوف دهنية أكبر في المحيط (الشكل 11).

تحدث أشكال مختلفة من التهاب الجلد المثّي في الجذع، أشيعها هو الشكل التويجي (الشبيه ببتلات الأزهار Petaloid) (الشكل 12)، يشاهد هذا الشكل عادةً عند الرجال في مقدمة الصدر وفي المنطقة بين الكتفين.

هنالك شكل أندر يدعى الشكل الشبيه بالنخالية pityriasiform وهو عبارة عن اندفاع حمامي وسفي معمم، شبيه إلى حد ما بالنخالية الوردية ولكن أكثر شدة، في حالات خاصة قد يشمل العنق، وهو ليس حاك بشكل خاص ويشفى بشكل عفوي ولكن أبطأ من النخالية الوردية، وعند بعض المرضى قد تصبح الآفات صدافية الشكل.

الشكل (11): التهاب الجلد الدهني في منطقة الصدر أمام القص.[67]

الشكل (12): الشكل التويجي (الشبيه ببتلات الأزهار).[141]

5-2-5-الثنيات الكبيرة: [161]

يحدث التهاب الجلد المثي في الثنيات بشكل أقل شيوعاً من التوضعات سابقة الذكر، وتتظاهر في الإبط، المغبن الناحية الشرجية التناسلية، تحت الثدي وفي السرة بشكل مذحي أي حمامى ذات حدود واضحة ولكن مع وسوف دهنية أقل، حيث تبدو المناطق المصابة لماعة وردية اللون، كما تتطور شقوق متجلبة في الطيات، وقد يتطور التهاب جلد نازّ بشكل ثانوي نتيجة التعرق والأخماج الثانوية والعلاج غير المناسب.

عند إصابة المنطقة التناسلية تتراوح شدة الإصابة من حمامى وسفية خفيفة إلى التهاب جلد متجلب شديد، في هذا الموضع وبشكل أقل في الأماكن الأخرى قد تتطور لويحات سميكة حمراء داكنة وسفية صدافية الشكل.

الشكل (13): التهاب الجلد الدهني في الثنيات (تحت الإبط).[67]

6- التشخيص والاستقصاءات:

تشخيص التهاب الجلد المثّي سريري بشكل أساسي دون الحاجة إلى اختبارات تشخيصية، ولكن في بعض الأحيان يكون هذا التشخيص معقداً بسبب الأشكال غير النموذجية للمرض.

6-1- اختبارات الدم blood test:

يجب أخذ اختبار فيروس نقص المناعة البشرية في الاعتبار إذا كانت القصة المرضية تشير إلى ذلك، فالأشكال الواسعة والشديدة والمقاومة، قد تعتبر كعلامة جلدية محتملة لمتلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز)، في كل مرحلة من مراحل الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية، سواء لدى البالغين أو الأطفال . [162]

في هؤلاء المرضى، يُلاحظ عمومًا انخفاض عدد خلايا CD4 إلى ٤٥٠-٥٥٠ خلية/ميكرولتر عند ظهور المرض، مع مزيد من الانخفاض أثناء تفاقم المرض، وزيادة عند التحسن السريري، على التوالي. [163]

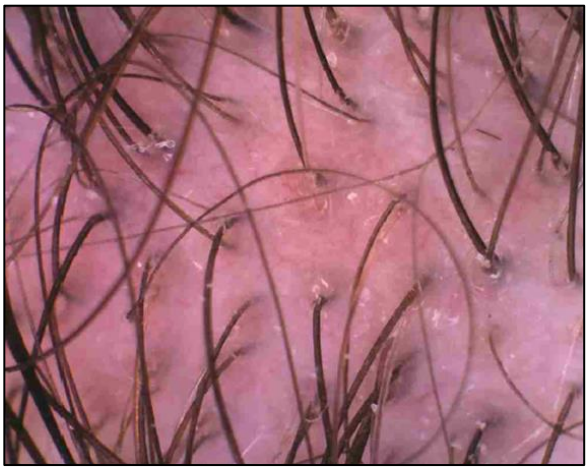
قد توجد أيضًا أشكال شديدة ومستعصية من التهاب الجلد المثي، مرتبطة بأشكال نقص الزنك الموروثة (acrodermatitis entropathica) أو المكتسبة لدى حديثي الولادة/البالغين، وكذلك مع إدمان الكحول، والتهاب البنكرياس المزمن الكحولي، وعدوى فيروس التهاب الكبد C، وأعواز التغذية (على سبيل المثال، عوز الريبوفلافين، والبيريدوكسين، والنياسين، والأحماض الدهنية الأساسية) [164]

6-2- منظار الجلد Dermatoscopy:

في الممارسة السريرية، تبين أن فحص الجلد بجهاز الديرموسكوب قد يساعد في التمييز بين التهاب الجلد المثي في فروة الرأس، والاضطرابات الوسفية الشائعة الأخرى، مثل الصداف أو سعفة الرأس، وذلك بناءً على علامات محددة. [165]

حيث يظهر التهاب الجلد المثّي نمطاً وعائياً مميزاً من الأوعية الدموية الشجرية المتفرعة (arborising vessels) والأوعية غير النمطية (atypical vessels)، بالإضافة إلى غياب النقاط الحمراء (red dots) والكريات (globules) التي تعتبر سمات للصدفية [166] (الشكل 14)، يمكن أيضاً رؤية قشور بيضاء ومناطق حمراء وصفراء [167].

بينما في سعفة الرأس، قد يُلاحظ وجود شعر "الفاصلة " حيث يكون ساق الشعر (على شكل حرف C مع نهاية حادة ومائلة وسماكة متجانسة)، شعر "corkscrew hair" يكون (ملتوي أو ملفوف قصير مكسور هش)، شعر "zigzag" (ساق شعر منحني في نقاط متعددة)، وشعر "شفرة مورس" (وجود شرائط أو فجوات عرضية متعددة في جميع أنحاء ساق الشعرة). [168]



الشكل (14): فحص الشعر لالتهاب الجلد المثّي، يظهر أوعية متوسعة واحمرار وتقشر.[67]

على عكس الصدفية وسعفة الرأس، في التهاب الجلد المثّي قد نلاحظ الأوعية المنقّطة في توزع غير منتظم، ووسوف بيضاء مصفرة دقيقة، إلى جانب سدادات جريبية، مناطق برتقالية صفراء، مناطق بيضاء عديمة البنية، وأوعية متفرعة خطية. [165,169]

أخيراً، في كل من البالغين والأطفال، تسلط بعض التجارب السريرية الضوء على مزايا تنظير الجلد كأداة لتصنيف شدة المرض بدقة أكبر، فضلاً عن مراقبته العلاجية ومتابعته للمرض. [170,171]

6-3- الفحص النسيجي:

لا يعد التشريح المرضي تشخيصياً وعادةً ما يُظهر سمات متداخلة للصدفية والتهاب الجلد المزمن.

يُعد السفاج spongiosis سمة مميزة مفيدة ولكنه أقل وضوحاً في الآفات الأقدم حيث تسود السمات الصدفية لكن غياب خراجات مونرو الدقيقة تعتبر سمة مميزة لالتهاب الجلد المثّي [172].

خطل التقرن الكتفي (shoulder parakeratosis) حول الفوهات الجريبية والرشاحة اللمفاوية السائدة حول الأوعية الدموية وحول الجريبات، تجعلنا نميل لتشخيص التهاب الجلد المثّي .[173]

تتضمن الرشاحة الالتهابية حول الجريبات أعداداً متزايدة من الخلايا التغصنية .[174]

تم تحديد الآفة النسيجية البدئية لأول مرة بواسطة Civatte [175]، ثم لاحقاً بواسطة Pinkus و Mehregan وهي ما يدعى بالتدفق الحليمي "squirting papilla" التي تتضمن توسع الشعيرات الدموية في الحليمات الأدمية، يليها هجرة الخلايا الالتهابية المحبة إلى البشرة مما يحرض حدوث السفاج. [176]

لم تكن المناعة النسيجية التي تشمل Ki-67، الكيراتين 10، الكاسباس-5 و GLUT-1 مفيدة في التمييز بين الصدفية و التهاب الجلد المثّي. [173]

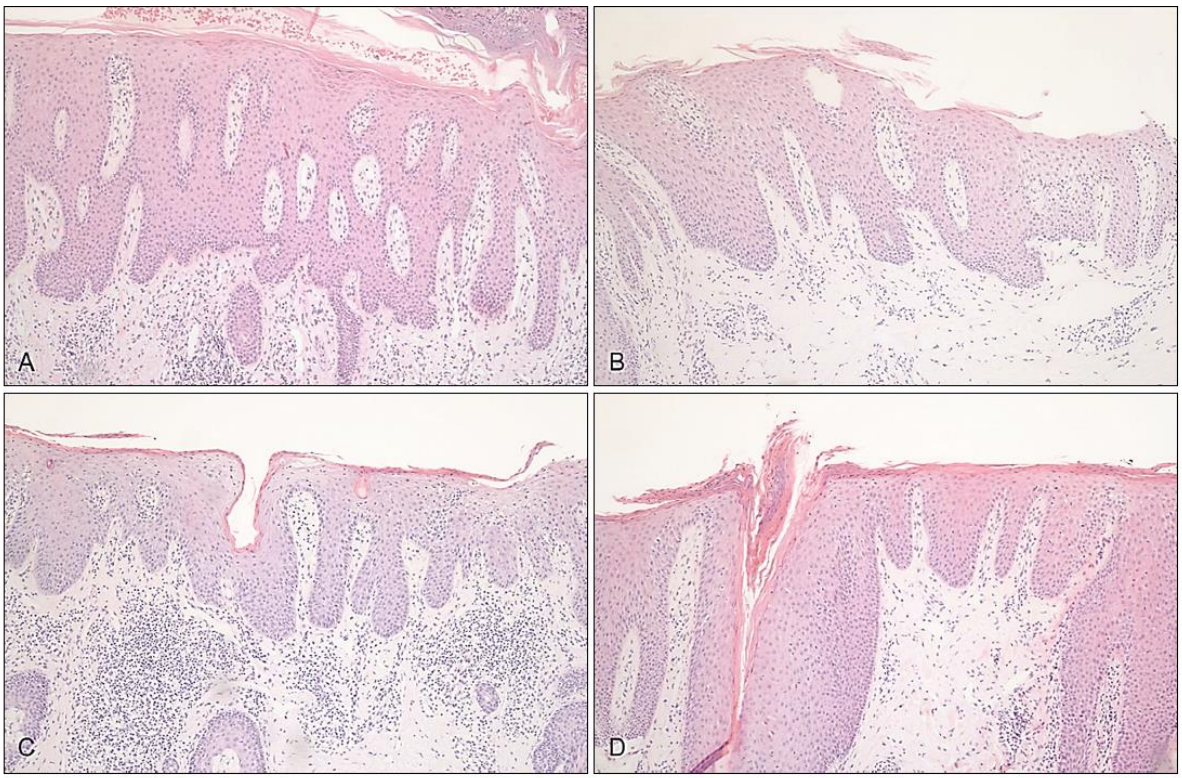


Fig. 1. Clubbed and even lengths of rete ridges were more common (A) in psoriasis than (B) in seborrheic dermatitis. Follicular plugging and shoulder parakeratosis were less common (C) in psoriasis than (D) in seborrheic dermatitis (H&E; A~D, ×200).

الشكل (15): التشريح المرضي للتهاب الجلد المثيّ [177]

نلاحظ أن تطاول الحروف الشبكية وانتظامها أكثر شيوعاً في الصداف (الصورة A) مقارنة بلتهاب الجلد المثي (الصورة B) أمّا السدادات الجريبية وخطل التقرن الكتفي أقل شيوعاً في الصداف (الصورة C) مقارنة بالتهاب الجلد المثّي (الصورة D).

7- التشخيص التفريقي:

إن تشخيص التهاب الجلد الدهني عادة ما يكون واضحاً، ولكن في الحالات غير النموذجية قد يتشابه سريرياً مع طيف واسع من الأمراض، حيث أن لالتهاب الجلد الدهني مجموعة واسعة من التشاخيص التفريقية، اعتماداً على كل من عمر الإصابة وتوزع الآفات.

7-1- عند الرضع:

يجب وضع تشخيص التهاب الجلد المثّي في الحسبان عند كل رضيع لديه آفات حمامية، خاصة إذا كانت منتشرة وذات وسوف زهمية، ولكن العديد من الولدان الذين تم تشخيصهم بالتهاب جلد مثي قد يكون من الممكن تشخيصهم بمرض آخر كالمذح، التهاب الجلد الحفاضي التخريشي البدئي، التهاب الجلد التأتبي، الصداف عند الولدان، عوز الكاربوكسيلاز المتعدد والأعواز المناعية البدئية. [178]

الملامح التشخيصية لالتهاب الجلد المثي هي توزعه في الفروة والطيات الدانية، والغياب النسبي للحكة، ولكنها ليست نوعية بشكل كافي للتعرف على المرض سريرياً. [178]

كما يشمل التشخيص التفريقي عند الرضع داء الناسجات، عوز الزنك (التهاب جلد النهايات المعوي acrodermatitis enteropathica) ومرض لاينر، حيث عندها يكون التهاب الجلد الدهني شديداً ومنتشرًا بشكل عام ويحدث بالتزامن مع الالتهابات المتكررة، وفشل النمو وعوز التغذية، قد تكون التغيرات الشبيهة بالتهاب الجلد الدهني أيضاً سمة من **سمات نقص البيوتيديناز**، وهو اضطراب عصبي جلدي نادر وراثي يؤدي إلى انخفاض مستويات البيوتين (فيتامين B7). [179]

عند الأطفال قبل سن البلوغ الذين يعانون من قشرة فروة الرأس يفضل فحصهم بعناية بحثاً عن تساقط الشعر وتقصفه لاستبعاد سعفة الرأس، كما أن القمل من الأمراض الشائعة في هذه الفئة العمرية، لذا يجب فحص أولئك الذين يعانون من حكة فروة الرأس بحثاً عن القمل وبيوضه. [67]

يتميز التهاب الجلد المثّي عن التهاب الجلد التأتبي بظهوره في وقت مبكر، ونمط انتشاره المختلف، والأهم من ذلك، غياب الحكة والتهيج والأرق، وعلى النقيض من التهاب الجلد التأتبي، الأطفال المصابون بالتهاب الجلد الدهني عادةً يشعرون بالراحة ويتغذون وينامون بشكل جيد. [141]

أمّا التهاب الجلد التأتبي يميل ليصيب الوجنتين والساعدين والساقين بينما يعف عن المنطقة الحفاضية وباقي الثنيات، وتعتبر الحكة أشيع وأكثر شدة في التهاب الجلد التأتبي ولكن يجب أن يبقى في الحسبان أن الحكة قد لا تكون دليلا عند الولدان. [178]

التهاب الجلد الحفاضي التخريشي يقتصر على منطقة الحفاض ويميل عادةً إلى تجنب طيات الجلد.[141]

داء المبيضات في منطقة الحفاضات ينتج عن مستعمرات الخمائر الموجودة بالبراز، وبعض الأطفال قد يكون لديهم التهاب الجلد المثّي مع عدوى المبيضات ويشمل التشخيص التفريقي أيضاً المذح بالعقديات.[141]

قد يكون من الصعب التمييز بين الصداف عند الأطفال والتهاب الجلد الدهني الصدافي الشكل، على الرغم من أن التهاب الجلد الصدافي الشكل بمنطقة الحفاض، يمكن أن يمثل التظاهر البدئي للصداف، إلا أن العديد من الأطفال المصابين لا يصابون لاحقاً بالصدفية في مكان آخر. [141]

أدواء الخلايا الناسجة بخلايا لانغرهانس قد تتظاهر بشكل شبيه بالتهاب الجلد المثي وخاصة من حيث التوضع في الفروة والناحية المغبنية والإبطية، ولكن الفحص الدقيق يبدي أن الاندفاع في حالة أدواء الناسجات بخلايا لانغرهانس يتألف من حطاطات صغيرة الحجم متجمعة في عناقيد، وقد تصبح متمادية في أماكن معينة بشكل خاص في الثنيات الدانية والمنطقة خلف الأذن، بالإضافة إلى ذلك قد يتواجد مركب نزفي حبري، ويمكن أن يكون الطفل هامدا وبحالة غير جيدة ولكن هذا لا يحدث دائماً، قد يكون هنالك تظاهرات أخرى للمرض كالإصابة الفموية والآفات الشرجية التناسلية والكتل الرخوة في الفروة والضخامة الكبدية الطحالية، عندما يكون هناك شك تشخيصي بأدواء الناسجات بخلايا لانغرهانس يجب إجراء خزعة جلدية. [178]

الآفات المنتشرة بشكل واسع مع حكة شديدة واصابة الراحتين والأخمصين تقترح إصابة الرضيع بعدوى الجرب[178].

الأعواز المناعية البدئية تتظاهر باندفاع أكزيمائي له ميل لإصابة الثنيات الدانية، تشاهد اندفاعات مشابهة في اضطرابات أعواز المناعة الثانوية كما في حالة الإصابة الخلقية بفيروس عوز نقص المناعة البشري المكتسب.

عوز الكاربوكسيلاز المتعدد يتظاهر عند الولدان باندفاع حمامي وسفي واضح الحدود يبدأ في الفروة والحاجبين وحواف الأجفان ثم يمتد لاحقا ليشمل المنطقة حول الفم والمنطقة حول الشرج ومناطق الثنيات الأخرى، قد يحدث التهاب أجفان والتهاب ملتحمة وقرنية مما يسبب رهاب ضياء، الإقياء عرض شائع، والتظاهرات العصبية مسيطرة بشكل خاص الاختلاجات والتأخر الروحي الحركي ونقص المقوية والرنح. [178]

7-2- عند البالغين:

يتنوع التشخيص التفريقي لالتهاب الجلد المثي وذلك حسب المنطقة المصابة:[180]

- الفروة: الصداف، سعفة الفروة، التهاب جلد تماسي، قوباء.
- الوجه: الوردية، التهاب جلد تماسي، قوباء، الذئبة الحمامية الجهازية، الساركوئيد، حساسية ضيائية دوائية.
- الصدر والظهر: نخالية وردية، نخالية مبرقشة، ذئبة حمامية تحت حادة، صداف، التهاب الأجربة بالوبيغاء، داء داريه.
- الثنيات: الصداف المقلوب، المذح بالمبيضات، الوذح، الفطور الجلدية (السعفة الأربية)، التهاب الجلد التخريشي الاحتكاكي، التهاب الجلد التماسي الأرجي، ونادراً داء الناسجات ذو خلايا لانغرهانس، مرض هيلي هيلي، داء داريه، التهابات الجلد التغذوية مثل نقص الزنك.
- المعمم: عدوى الجرب، سفلس ثانوي، فقاع ورقي، فقاع حمامي، اندفاع دوائي.
- الأحمرية: صداف، التهاب جلد تماسي، أحمرية دوائية، لمفوما جلدية، النخالية الشعروية الحمراء، التهاب جلد سفعي مزمن.

قد تتشابه اللمفوما الجلدية التائية في المرحلة المبكرة مع التهاب الجلد المثي، وقد تسبب بعض الأدوية اندفاع يشبه التهاب الجلد المثي.[180]

إن وسوف فروة الرأس هو سمة شائعة **للصداف**، ولكن وسوف الصداف عادةً أكثر سماكة وفضية اللون وأكثر وضوحاً من التهاب الجلد الدهني، يجب إجراء فحص عام للجلد للبحث عن اللويحات النموذجية للصداف وعن وجود تبدلات مرضية في الأظافر، كما تم استخدام مصطلح "الصدفية الدهنية" لوصف المرضى الذين يعانون من آفات تشبه الصدفية ولكن في مناطق توزع التهاب الجلد الدهني. [67]

قد يحاكي **التهاب الجلد التماسي الأرجي** في مواقع مختلفة بما في ذلك الوجه، حيث يجب النظر في إجراء اختبار الرقعة في الحالات غير النمطية وفي المرضى الذين يعانون من التهاب الجفن. [67]

بسبب ميل المرض إلى إصابة المناطق الدهنية والثنيات الكبيرة، قد يتم تشخيص الحالات الخفيفة من **داء داريير و داء هيلي–هيلي** بشكل خاطئ على أنها التهاب جلد مثّي، في داء داريير تكون الآفات حطاطية الشكل، وإذا تم الاشتباه في أي من المرضين، فإن خزعة الجلد ضرورية. [67]

قد يؤثر **الفقاع الورقي والفقاع الحمامي** على المناطق الدهنية في الوجه والجذع، مما يحاكي التهاب الجلد المثّي، حالة الاشتباه فإن خزعة الجلد ودراسات التألق المناعي ضرورية. [67]

يوجد شكل **مشابه للنخالية الوردية** ولكن بالتهاب الجلد الدهني لا توجد بقعة الطليعة، وتكون الإصابة خارج الجذع أمراً طبيعياً نموذجياً. [67]

يعد التقشر الجاف لفروة الرأس، إلى جانب الشعر الجاف الهش على عكس الشعر الدهني، أحد أعراض **الجلد الجاف كما في التهاب الجلد التأتبي**، والذي غالباً ما يتم الخلط بينه وبين التهاب الجلد الدهني وعلاجه بشكل خاطئ. [141]

يمكن رؤية احمرار خفيف وقشور في فروة الرأس، غالباً مع تساقط الشعر الواضح، في **التهاب الجلد والعضلات**

[181]

قد يتشابه التهاب الجلد الدهني في الوجه بشكل وثيق مع كل من **الوردية المبكرة وطفح الفراشة في الذئبة الحمامية الجهازية**، الذئبة الحمامية عادة تعف عن الطيات الأنفية الشفوية وغالبًا ما يكون لها توزع ضيائي واضح، والجدير بالذكر أن التهاب الجلد الدهني والوردية قد يترافقان بشكل شائع. [141]

يتظاهر_الصداف المقلوب بلويحات واضحة الحدود، وردية إلى حمراء اللون، لماعة مع وسوف خفيفة في الثنيات، متمركزة على طول الطيات الأربية، عادةً مع لويحات صدافية الشكل في أماكن أخرى (على سبيل المثال الأعضاء التناسلية، الشق بين الإليتين، فروة الرأس، المرفقين/الركبتين، اليدين/القدمين)، قد يوجد صداف أظافر مرافق (التنقّرات وبقع الزيت)، أمّا **السعفة الإربية عبارة عن** آفات حلقية حمامية متوسعة وسفية مع اشتداد محيطي، قد تحتوي على بثور أو حويصلات تمتد إلى الوجه الداخلي للفخذ والأرداف؛ عادة ماتعف الإصابة عن كيس الصفن، ترافقها مع سعفة القدم وفطورالأظافر شائع جداً._[141]

داء المبيضات يتظاهر باحمرار شديد مع سواتل بشكل حطاطات أو بثور، غالباً ما يشمل كيس الصفن وكذلك طيات الجلد، أهم العوامل المسببة: قلة التهوية، التعرق المفرط، مرض السكري، استخدام المضادات الحيوية أو الستيروئيدات القشرية، ضعف المناعة، أمّا الوذح عبارة عن_بقع وردية حمراء إلى بنية اللون مع وسوف ناعمة، تتألق بلون أحمر مرجاني بمصباح وود. [141]

8- حالات خاصة:

8-1- الصداف المثي: [182]

استخدم مصطلح الصداف المثي Sebopsoriasis لوصف المرضى الذين يظهر لديهم تراكب للمرضين معاً، حيث تميل الآفات للظهور على الفروة والوجه ومقدم الصدر كما في التهاب الجلد المثي، إلا أنها تكون ذات لون حمامي أكثر وضوحا مع حواف أسمك و أكثر تحديداً وبشكل مشابه تماماً لآفات الصداف، أمّا الخزعة النسيجية تعطي موجودات مشابهة للشكل المزمن من التهاب الجلد المثي.

الشكل (16): الصداف المثي.[183]

8-2- الأحمرية التوسفية عند الرضع (داء لينير): [184]

أول من وصف هذة الحالة المثيرة للجدل هو Leiner في عام 1908 وذلك عند رضيع مصاب بالتهاب جلد مثّي شديد منتشر بشكل أحمرية.

تكون الحالة العامة للرضيع سيئة ويعاني من ارتفاع حرارة، فقر دم، إسهال، إقياء، نقص وزن وقد تصل للموت أحيانا إن لم تعالج باكراً وبشكل مناسب بالإماهة الوريدية مع تنظيم الحرارة، بالإضافة للصادات عند وجود إنتان جرثومي ثانوي.

يوجد لداء لينيير شكلين عائلي وغير عائلي، يرتبط النمط الوراثي عادة مع عوز عوامل المتممة c4\c3 وسوء وظيفة البالعات مما ينتج عنه عيب في القضاء على الجراثيم، لذلك فهم في حاجة لعلاج إضافي بنقل البلازما الطازجة المجمدة أو دم كامل لتعويض هذا النقص في المتممة.

الشكل (17): الأحمرية التوسفيّة عند الرضع.[185]

9- علاقة المرض مع الأمراض الجهازية: [150,151]

ارتبطت مجموعة كبيرة من الأمراض العصبية، الأمراض المثبطة للمناعة، الأمراض الوراثية والنفسية بالتهاب الجلد الدهني، ولكن المرضين الأكثر ارتباطاً هما:

فيروس نقص المناعة البشرية HIV (Human Immunodeficiency Virus) وداء باركنسون PD (Parkinson's Disease).

وقد أدت ندرة الدراسات التي تبحث في العلاقة بين هذه الأمراض والتهاب الجلد الدهني، إلى عدم تفسير الصلة بين المرض وهذه الحالات.

9-1- مرض الإيدز:

يعد التهاب الجلد المثي أحد أكثر الأمراض الجلدية ترافقاً مع الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية، ويحدث في مراحل مبكرة من المرض .[186]

لذلك قد يكون علامة سريرية أولية للإصابة بعدوى فيروس نقص المناعة البشري، حيث يعد التهاب الجلد المثي أحد "الأمراض المؤشرة" العديدة التي تدفعنا لإجراء تحري مخبري لعدوى فيروس نقص المناعة البشرية، من أجل تقليل احتمالية تشخيص فيروس نقص المناعة البشرية في مرحلة متأخرة، حيث يرتبط التشخيص المتأخر لفيروس نقص المناعة البشرية باستجابة أضعف للعلاج المضاد للفيروسات القهقرية وزيادة معدلات انتقال فيروس نقص المناعة البشرية.[187,188]

التهاب الجلد المثّي له انتشار بنسبة 83%-20% لدى المرضى المصابين **بفيروس نقص المناعة البشرية** ويُعتقد أن خلل التنظيم المناعي يؤدي إلى خلل في عضويات الجلد الدقيقة والاستجابة الالتهابية لدى هؤلاء المرضى، مما يؤدي إلى حدوث التهاب الجلد الدهني، وقد يسمح نقص الخلايا اللمفاوية CD4 بتكاثر واسع لخمائر الملاسيزية على الجلد. [189]

يمكن أن تختلف التظاهرات السريرية لالتهاب الجلد الدهني لدى مرضى فيروس نقص المناعة البشرية عنه لدى المرضى غير المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، حيث يميل إلى أن يكون أكثر تعميماً، ويمكن أن ينتشر إلى مناطق تعتبر غير نموذجية، كما أن هؤلاء المرضى غالباً ما يكونون مقاومين للعلاجات التقليدية، ويحتاجون إلى علاج مطول من مضادات الفطريات الموضعية والجهازية، وفشل العلاج شائع. [47,190,191]

الشكل (18): التهاب الجلد المثّي المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية.[7] (الإيدز)

9-2- الاضطرابات العصبية (خاصة داء باركنسون):

وقد تم الاعتراف على نطاق واسع بالانتشار المرتفع لـ SD في المرضى الذين يعانون من اضطرابات عصبية، مثل مرض باركنسون، الاكتئاب، إصابة الحبل الشوكي الرضية، الحوادث الدماغية الوعائية، الصرع وشلل العصب الوجهي. [7]

قد يوفر معدل إنتاج الزهم المتزايد، إلى جانب انخفاض حركات الوجه، ظروفاً مناسبة لتكاثر الملاسيزيا.[192]

يرتبط داء باركنسون أيضاً مع انتشار متزايد للغاية لالتهاب الجلد الدهني، والذي يمكن رؤيته في حوالي ٦٠٪ من مرضى باركنسون[193].

وقد ثبت أن كثافة خميرة الملاسيزيا تتضاعف تقريباً في الجلد المصاب بالتهاب الجلد المثّي في مرضى باركنسون، مقارنة بالجلد المصاب في المرضى غير المصابين بباركنسون، ويرجع هذا إلى فرط نشاط الجهاز نظير الودي، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج الزهم، كما يُعتقد أن عدم حركة الوجه يلعب دورًا لأنه يؤدي إلى زيادة تراكم الدهون.

قد يفسر هذا أيضًا ارتفاع معدل انتشار المرض في أمراض عصبية أخرى أيضاً، مثل السكتة الدماغية . [193,194]

تؤدي زيادة الزهم إلى زيادة فوعة الملاسيزيا، بسبب زيادة إنتاج الأحماض الدهنية الحرة مثل حمض الأوليك، وقد ثبت أن أكثر أنواع الملاسيزيا فعالية في تحلل الدهون، M. globosa، وهو النوع الأكثر انتشارًا في مرضى باركنسون. [193]

وقد ثبت أن تأثير ليفودوبا يُقلل من إفراز الزهم لدى هؤلاء المرضى، مما يُؤدي في النهاية إلى تحسن التهاب الجلد المثي، وأخيراً، فإن كثافة الخميرة العالية لدى مرضى باركنسون، مع ارتفاع نشاط الليباز وارتفاع معدل انتشار التهاب الجلد المثي، تدعم أهمية دور العدوى في الفيزيولوجيا المرضية للمرض، وخاصةً الملاسيزية.[47,193]

9-3- الاضطرابات النفسية:

أفادت إحدى الدراسات التي أجريت على 150 مريضاً يعانون من اضطرابات نفسية أن المعدل الأعلى لالتهاب الجلد المثي كان عند المرضى الذين يعانون من الاكتئاب [195]. أفادت دراسات أخرى بارتفاع معدلات القلق بين البالغين المصابين بالتهاب الجلد الدهني.[196,197]

وجدت دراسة حالة شاهد أجريت على 50 مريضاً مصابون بالتهاب الجلد المثي، معدلات مرتفعة من التصلب الجسدي والاكتئاب والقلق والعصبية .[198]

ولكن، قد يدفعنا هذا إلى زيادة طلب الرعاية الصحية السلوكية بين هؤلاء المرضى، لأن دراسة روتردام لم تجد أي ارتباط هام بين التهاب الجلد المثي والاكتئاب.[24]

كما ارتبط التهاب الجلد المثّي بفقدان الشهية العصبي.[199]

9-4- أمراض أخرى مرافقة:

أفادت دراسة أجريت على الموظفين الألمان المصابين بالتهاب الجلد الدهني، أن هناك انتشار متزايد لالتهاب الجريبات ،التهاب الجلد التماسي، التهاب الجلد المذحي، الوردية، العد الشائع، السعفة الجلدية، النخالية المبرقشة والصدفية [4].

على الرغم من وجود تقارير عن وجود ارتباط بين المرض وأمراض المتلازمة الاستقلابية، مثل ارتفاع ضغط الدم [200] وارتفاع نسبة الدهون في الجسم [201]، إلا أنه لم يتم تأكيد ذلك في دراسة روتردام الأخيرة.[24]

غالبًا ما تُلاحظ أشكال شديدة من المرض في الوجه و/أو فروة الرأس عند متلازمة داون، في هذه الحالة لا تزال مسببات المرض غير واضحة المعالم، على الرغم من أن دور خلل المناعة في تعزيز تكاثر الملاسيزية يبدو مرجحاً. [202]

10- <u>الإنذار:</u> [203]

يكون الإنذار عند الرضع جيد حتى دون معالجة، والشفاء يحدث خلال عدة أسابيع في معظم الحالات، والنكس غير شائع بعد الشفاء، ولكن تبقى النوب المعممة والأحمرية واردة الحدوث، بينما استمرار المرض يدفعنا للبحث عن تشخيص آخر مثل التهاب الجلد التأتبي، الصداف، عوز الزنك، أدواء الناسجات بخلايا لانغرهانس أو عوز مناعي. لا يوجد دليل أن الرضع المصابين به سيتكرر لديهم عند البلوغ، بينما يكون سير المرض مزمنا ناكساً عند البالغين، ولذلك يتطلب علاجاً طويل الأمد مع علاج صيانة، بالإضافة إلى ميل للتفاقم عند مرضى الإيدز وباركنسون.

الفصل الثاني: علاج التهاب الجلد المثّي

1- العلاج عند الرضع:

بشكل عام، تتضمن العلاجات الأساسية لـ "قبعة المهد" استخدام شامبو الأطفال الحاوي على عوامل مرطبة (مثل زبدة الشيا والجلسرين) والزيوت النباتية (مثل زيت الزيتون وزيت اللوز)، متبوعاً بإزالة ميكانيكية لطيفة للقشور، وعلى غرار قشرة الرأس لدى البالغين، يمكن استخدام شامبويات المضادة للفطور والمضادة للالتهاب AIAF (Anti Inflammatory Anti Fungal)، وذلك وفقا لدراسة كوكرين وبعض التجارب السريرية. [170,204,205]

يجب الحذر عند استخدام المركبات الحاوية على حمض الصفصاف والستيروئيدات على الفروة بسبب الامتصاص الكبير لهذه الجزيئات في هذا المكان عند الرضع بالذات.

على الوجه وباقي مناطق الجسم، يوصى باستخدام مضادات الفطريات الموضعية مثل (الكيتوكونازول، السايكلوبيروكس، الكلوتريمازول)، ومضادات الالتهاب مثل (ديزونيد، هيدروكورتيزون، سكسينات /غلوكونات الليثيوم، بيميكروليموس/تاكروليموس الموضعي) لعلاج الحالات الخفيفة إلى المتوسطة. [206,207,208]

عادة الشكل السليم ذاتي الشفاء ويستجيب للعلاج بالشامبو، المطريات، إيميدازول موضعي وستيروئيد موضعي خفيف إن دعت الحاجة.

ينصح عند الأطفال المصابين إجراء حمام يومي، ويجب تجنب استخدام الصوابين غير المخصصة للأطفال، كما يجب تجنب الإزالة العنيفة للجلبات سواء بشكل ميكانيكي أو بحالات القرنين، منعاً لحدوث إنتان ثانوي بالمبيضات أو العنقوديات. وبعد الحمام ينصح باستخدام مضادات الفطور الموضعية، حيث أبدى الكيتوكونازول الموضعي 2%

فعالية في نسبة عالية من الحالات، حيث يطبق مرة أو مرتين يوميا ولمدة 14–10 يوم، كما يمكن تطبيق كريمات أو مراهم مطرية في منطقة الحفاض. [209,210]

في حال حدوث التهاب مطول يمكن استخدام ستيروئيد موضعي خفيف مثل هيدروكورتيزون 1% بشكل رهيم لعدة أيام متبوعاً بإيميدازول موضعي مثل كيتوكونازول 2% بشكل رهيم أو شامبو[211].

في التهاب الجلد المثّي **عند الرضع**، تم الإبلاغ عن أن العلاج قصير المدى بمرطب يحتوي على **مشتق عرق السوس licochalcone** كان بنفس فعالية هيدروكورتيزون 1% وذلك في دراسة مزدوجة التعمية معشاة [212].

من الضروري تقييم الطفل من الناحية التغذوية ولكن ليس هناك دليل على أن تعويض البيوتين أو الحموض الدسمة الأساسية قد يكون مفيداً في العلاج بشكل عام، فالبيانات التي تدعم فائدة مكملات البيوتين عن طريق الفم (4 ملغ/يوم لمدة 4 أسابيع) محدودة ومتضاربة. [204,213,214]

2– العلاج عند البالغين:

لا يوجد علاج نهائي لمرض التهاب الجلد المثي، قد يكون العلاج طويل الأمد ضرورياً، ولكن بعض المرضى يستخدمون العلاج بشكل متقطع فقط للنوبات الحادة المصحوبة بأعراض، على الرغم من أن العلاج الناجح يحسن الأعراض ويمكن أن يحسن نوعية الحياة، فمن المهم أن نوضح أن بعض الأعراض قد تبقى أو تتكرر (تنكس) لأن هذا يساعد في تحديد توقعات واقعية وفهم المريض لطبيعة مرضه والتعايش معه [215].

يمكن **استخدام مجموعة من العلاجات الموضعية ونادراً ما نلجأ إلى العلاج الجهازي**، يعتمد نمط العلاج على عمر المريض وشدة المرض وانتشاره، يوجد ثلاث فئات عريضة من العلاج الموضعي هي مضادات الفطريات، حالات القرنين، والعوامل المضادة للالتهابات والمعدلة المناعة، كما تم اقتراح العديد من العلاجات المشتقة من النباتات. [67]

2-1- مضادات الفطريات الموضعية:

تُعَد مضادات الفطريات الموضعية الخط الأول لعلاج التهاب الجلد المثي، نظراً لسلامتها في جميع الأعمار.

توصلت دراسة كوكرين المرجعية المنهجية لعام 2015 لمضادات الفطريات الموضعية في علاج التهاب الجلد المثي عند المراهقين والبالغين، إلى أن عقار **الكيتوكونازول 2%** ومضاد الفطريات واسع الطيف **سيكلوبيروكس أولامين** 1% ، لهما معدلات مماثلة في الشفاء من المرض ولكنهما كانا متفوقين على الدواء الوهمي [216].

وقد وجد أن **الآزولات المعروفة** منذ فترة طويلة مثل **ميكونازول وكلوتريمازول**، لها فعالية مماثلة مع الستيروئيدات الموضعية في دراسات قصيرة المدى، ولكن كان هناك نقص عام في الأدلة التي تقارن بين مضاد للفطريات وآخر، وقد أفادت دراسات صغيرة بفائدة عقار **سيرتاكونازول** 2% [217,218] بينما وجد أن عقار **بيفونازول** 1% يفتقر إلى الفعالية في دراسة عشوائية محكومة عالية الجودة .[219,220]

تم تقديم الكيتوكونازول (KTZ) في عام 1979 كأول مركب إيميدازول جهازي له نشاط ضد مجموعة واسعة من الفطريات المسببة للأمراض، ترتبط آلية عمله بتثبيط إنزيم لانوستيرول سي-14-ديميثيلاز وبالتالي منع تخليق الإرغوستيرول، وهو مكون هيكلي مهم لأغشية الخلايا الفطرية، بالإضافة إلى ذلك، يمارس نشاطاً مضاداً للالتهابات عن طريق تثبيط إطلاق الليكوترين .[221,222]

تمت الموافقة على الكيتوكونازول الموضعي من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) منذ عام 1990 بشكل شامبو بنسبة 2% لعلاج التهاب الجلد المثّي في فروة الرأس المتوسطة إلى الشديدة لدى المرضى الذين تبلغ أعمارهم 12 عاماً أو أكثر مع وصفة طبية، ومنذ عام 1997 بشكل شامبو بنسبة 1% بدون وصفة طبية [221]

في عامي 2006 و 2007، تمت الموافقة على الكيتوكونازول 2% بشكل جل ورغوة وبوصفة طبية، للاستخدام الموضعي في التهاب الجلد المثّي على مناطق متعددة من الجسم بما في ذلك فروة الرأس لدى المرضى الذين تتراوح أعمارهم 12 عاماً أو أكثر .[221]

أظهرت مراجعة منهجية حديثة أن شامبو كيتوكونازول 2% كان متفوقاً إحصائياً في تقليل الاحمرار المتوسط والتقشر والحكة بالمقارنة مع شامبو كيتوكونازول 1% و كبريتيد السلينيوم 2.5% [221]

التواتر الموصى به لاستخدام شامبو الكيتوكونازول 2% هو مرتين أسبوعياً على مدار 4 أسابيع ، كما ثبت أن استخدامه المتقطع (مثل مرة واحدة أسبوعياً لمدة ٦ أشهر) فعال في منع الانتكاس [206]

إن توافر تركيبات مختلفة يحسن من اختيار المريض وقد يساعد على الالتزام بالعلاج، على سبيل المثال، وجد أن **رغوة الكيتوكونازول** 2% فعالة كعلاج طويل الأمد لمدة تصل إلى ٥٢ أسبوعاً.[223]

عند علاج فروة الرأس، من المهم مراعاة ملمس الشعر والعلاج المناسب للمريض، قد يفضل المرضى البيض الرغوة والمواد الهلامية والبخاخات المضادة للفطريات، في حين يفضل المرضى السود وذوي البشرة الغامقة استخدام مستحضرات المراهم أو الزيوت. [224]

قد تكون النساء الأمريكيات من أصل أفريقي حذرات بشأن استخدام شامبو الكيتوكونازول بسبب المخاوف بشأن هشاشة الشعر. [146]

على الرغم من أن معظم أنواع الملاسيزيا حساسة لأدوية الآزول، ولكن الاستخدام طويل الأمد لمضادات الفطور قد يؤدي إلى المقاومة.

في الواقع حددت دراسة حديثة سلالات الملاسيزيا M. restricta المقاومة للكيتوكونازول من مرضى يعانون من قشرة الرأس الشديدة، تشمل الآليات المحتملة للمقاومة زيادة أو مضاعفة الجينات المشاركة في تخليق الإرغوستيرول واستجابات الإجهاد التأكسدي والإفراط في التعبيرعن بروتينات مقاومة الدواء.[225]

ميكونازول هو ايميدازول مضاد للفطريات، قادر على تثبيط التخليق الحيوي للإرغوستيرول، وهو مكون رئيسي لأغشية الخلايا الفطري، أظهرت إحدى الدراسات فعالية أكبر عند مشاركة محلول ميكونازول 2% و هيدروكورتيزون 1%، عند تطبيقه مرة واحدة يومياً لمدة 3 أسابيع مقابل استخدام كل منهما بمفرده. [226]

تم الإبلاغ عن أن **الاستخدام الموضعي للأليلامينات تيربينافين** [227] والنفتيتين [228] فعال في التهاب الجلد المثّي، على الرغم من ضعف نشاطها ضد أنواع الملاسيزيا، مما يشير إلى أن آليات أخرى قد تكون متورطة بالمرض، **رهيم تيربينافين1%**، عامل مضاد للفطريات الجلدية والملاسيزيا، مع خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات. [229]

تشمل العوامل المضادة للفطريات الأخرى الموجودة في الشامبو المضاد للقشرة **بيريثيون الزنك، بيروكتون أولامين، وقطران الفحم**، كما يتمتع **سلفيد (كبريتيد) السيلينيوم** بتأثيرات مضادة للفطريات وحالة للكيراتين، وهو متوفر في العديد من التركيبات مثل شامبو، رغوة ومعلق [158,230].

سيكلوبيروكس (يُسمى أيضًا **سيكلوبيروكس أولامين**) هو مشتق صناعي من هيدروكسي بيريدين، ذو طيف مضاد للفطريات واسع الطيف، وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء لعلاج فروة الرأس عند البالغين بوصفة طبية بتركيز 0.77% جل و1% شامبو في عامي 1997 و2003 على التوالي، تتوافر أيضاً تراكيز أعلى من سيكلوبيروكس (1.5%). [٧]

ترتبط آلية عمله بشكل أساسي بتثبيط الإنزيمات الفطرية المعتمدة على المعادن، مع التغيير والتلف الناتج عن ذلك للميتوكوندريا وأغشية الخلايا. [231,232]

بالإضافة إلى ذلك، يتمتع سيكلوبيروكس بخصائص مضادة للالتهابات تتعلق بتثبيط إطلاق البروستاغلاندين واللوكوترين ونشاطه ضد الكائنات الحية الدقيقة إيجابية الغرام وسلبية الغرام. [232]

غالباً ما تكون فعالية مضادات الفطريات الموضعية منخفضة في علاج قشرة الرأس بسبب ضعف التوافر البيولوجي وقصر مدة تأثيره في موقع التطبيق، يجب أن تساعد التركيبات الأحدث مثل الليبوزومات والجسيمات النانوية في توصيل الدواء وتحسين الفعالية [233].

2-2- حالات القرنين:

تعمل المواد الحالة للقرنين الموضعية على تكسير روابط الخلايا القرنية وتساعد في إزالة الوسوف الملتصقة مع تحسين اختراق العلاجات الموضعية، وتشمل هذه المواد حمض الساليسيليك والكبريت وقطران الفحم (الذي له أيضاً تأثيرات مضادة لتكاثر الخلايا) واليوريا وحمض اللاكتيك وبروبيلين جليكول، كما تعمل بعض المواد الحالة للكيراتين على تثبيط نمو الفطريات، وقد وجد أنها تقلل من علامات التهاب الجلد المثّي في فروة الرأس ولكنها قد تسبب الوخز والتخريش.[234]

وعلى الرغم من استخدام هذه العوامل لسنوات عديدة، إلا أنه لا يوجد دليل قوي على فعاليتها، وخاصة في التهاب الجلد المثي عند الرضع وقشرة الرأس ؛ حيث يُمنع استخدام حمض الساليسيليك الموضعي في مرحلة الطفولة بسبب السمية. [235]

البروبيلين جليكول (PG) هو مركب عضوي يستخدم في المنتجات الموضعية الجلدية بسبب خصائصه الحالة للكيراتين والمرطبة، إلى جانب تأثيره المضاد للعضويات الدقيقة الممرضة، تم إثبات أن المحلول الموضعي المصمم

للاستخدام في فروة الرأس والمركب من (15% بروبيلين جليكول + 50% إيثانول + 35% محلول ماء) هو خيار فعال في علاج فروة الرأس عند مقارنته بالمركب (إيثانول 50% + ماء 50%). [236]

على الرغم من فعاليته، فإن البروبيلين جليكول معروف جيداً بتأثيراته المهيجة والتحسسية، خاصةً عند استخدامه بتراكيز عالية. [235]

2-3- العوامل المضادة للالتهاب الموضعية:

يمكن استخدام **الستيروئيدات القشرية الموضعية** كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع مضادات الفطريات حيث تكون النتائج أفضل من العلاج الأحادي بمضادات الفطور [237].

يوصي المركز الوطني للصحة و الرعاية الفائقة the national institute for health and care excellence (NICE) بالاستخدام قصير المدى للستيروئيد القشري الموضعي الخفيف في علاج التهاب الجلد المثّي عند البالغين، عندما يفشل العلاج الموضعي المضاد للفطريات (الشكل 19).[238]

فيما يتعلق باستخدام **الستيروئيدات القشرية الخفيفة** (مثل هيدروكورتيزون) إلى المتوسطة الفعالية (مثل ديزونيد)، فقد تم إثبات الفعالية السريرية المتفوقة لكريم هيدروكورتيزون 1% مقابل كريم الكيتوكونازول2% مرة واحدة يومياً لمدة 4 أسابيع في تجربة سريرية مزدوجة التعمية (94.4% مقابل 80.5%) والتي أظهرت أيضاً معدل حدوث منخفض للآثار الجانبية في كلتا الجموعتين. [239]

كما يسمح باستخدام الستيروئيدات القشرية الموضعية القوية مثل (بيتاميثازون فاليرات) إلى فائقة الفعالية مثل (كلوبيتازول بروبيونات) بشكل خاص في التهاب الجلد المثّي الشديد في الفروة وذلك للسيطرة السريعة على الاحمرار والوسوف والحكة الشديدة، لما لها من تأثيرات مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة. [239]

على الرغم من فعاليتها –خاصة في المرحلة الحادة من المرض أو في التهاب الجلد المثّي الثانوي بسبب تثبيط المناعة على سبيل المثال، المترافق مع عدوى فيروس نقص المناعة البشرية– لا ينصح بالاستخدام المطول للستيروئيدات القشرية الموضعية، بسبب آثارها الجانبية الموضعية المحتملة التي قد تحدث مع الاستخدام طويل الأمد مثل ضمور الجلد المستمر، الخطوط البيضاء، توسع الشعيرات الدموية، التهاب الجريبات ونقص تصبغ الجلد.

حيث تحدّ المخاوف بشأن الضمور من الاستخدام طويل الأمد للستيروئيدات القشرية، وخاصة في المواقع الحسّاسة مثل جلد الأجفان. [207,240]

وقد تبين بأن **مثبطات الكالسينورين الموضعية** تعتبر بديل فعال للعلاج والصيانة، كما تدعم أدلة التجارب السريرية العشوائية عالية الجودة استخدام **البيميكروليموس والتاكروليموس** في علاج التهاب الجلد المثّي في الوجه.[220]

قد يمثل الاستخدام **لمثبطات الكالسينيورين الموضعية** (كريم بيميكروليموس 1% وكريم تاكروليموس –0.003% 0.1%) لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن عامين، بديلاً محتملاً لكريم الهيدروكورتيزون أو الكيتوكونازول، بعد أن أثبتت إلى جانب خصائصها المضادة للالتهابات، نشاطاً قاتلاً للفطريات ضد الملاسيزيا [241,242]

يوصى باستخدامها مرتين يومياً لمدة 8–4 أسابيع في المرحلة الحادة من المرض، أو مرة واحدة أسبوعياً لمدة 12 أسبوعاً كعلاج صيانة. [243]

يظهر التحسن في غضون أسبوعين من بدء استخدام مثبطات الكالسينورين الموضعية وقد لوحظ انخفاض في شدة الانتكاسات اللاحقة للمرض [147] ، كما وجدت إحدى الدراسات أن علاج الصيانة باستخدام تاكروليموس 0.1% مرتين أسبوعياً كان فعالاً وأفضل من العلاج مرة واحدة في الأسبوع [143] و أفادت دراسة طويلة الأمد استمرت 24 أسبوعاً بفترة شفاء أطول من استخدام كريم سيكلوبيروكس أولامين 1% مرتين في الأسبوع لدى البالغين المصابين بالتهاب الجلد المثي في الوجه . [148]

أما الآثار الجانبية لمثبطات الكالسينورين الموضعية في مكان التطبيق كانت شائعة وتشمل الاحمرار والتهيج وشعور الحرق، ولذلك يجب تحذير المرضى وطمأنتهم بأن هذا لا يشير إلى رد فعل تحسسي. [207]

هناك أدلة عالية الجودة على **فعالية الليثيوم الموضعي** في تقليل شدة الأعراض السريرية وعلامات التهاب الجلد المثي [220] وأفادت إحدى الدراسات التي أجريت على مرضى التهاب الجلد المثّي في الوجه أن غلوكونات الليثيوم 8% كان أكثر فعالية من كيتوكونازول 2% في إحداث الشفاء التام [243].

تشمل التأثيرات المضادة للالتهابات تثبيط مسارات مثل جليكوجين سينثاز كيناز 3 بيتا (GSK3B) والعامل النووي KB-(NF) ومحولات الإشارة وتنشيط النسخ (STAT). [244]

كذلك تحد أملاح الليثيوم من توفر الأحماض الدهنية الحرة مما يؤثر على نمو خمائر الفطور المعتمدة على الدهون. [245]

الجدول (1): ملخص توصيات المركز الوطني للرعاية الصحية لعلاج التهاب لجلد المثّي.[238]

التهاب الجلد المثّي عند البالغين	الخط الأول قي العلاج	الخط الثاني في العلاج	علاجات إضافية
❶ فروة الرأس واللحية	شامبو الكيتوكونازول 2% أو شامبو كبريتيد السيلينيوم مرتين في الأسبوع لمدة شهر، ثم مرة أو مرتين في الأسبوع للسيطرة على الأعراض.	الشامبوهات الطبية التي تحتوي على بيريثيون الزنك، القطران أو حمض الساليسيليك	حالات القرنين الموضعية، الزيوت المعدنية أو زيت الزيتون لإزالة الوسوف والجلبات. تطبيق الستيروئيدات القشرية القوية موضعياً لمدة 4 أسابيع عند وجود حكة شديدة في فروة الرأس.
❷ الوجه والجسم	رهيم كيتوكونازول 2% مرة أو مرتين يومياً، رهيم كلوتريمازول 1% مرتين أو ثلاث يومياً، رهيم إيكونازول 1% أو ميكونازول 2% مرتين يومياً يستخدم أحد هذه العلاجات لمدة 4 أسابيع على الأقل ثم تخفف تدريجياً.	الستيروئيدات القشرية الموضعية الخفيفة لمدة أسبوع إلى أسبوعين.	شامبو مضاد للفطريات، على سبيل المثال كيتوكونازول 2%، كغسول للجسم
❸ الحالات الشديدة	إعادة الفحص لتأكيد التشخيص، اختبار فيروس نقص المناعة البشرية		
التهاب الجلد المثّي عند الرضع	إزالة وسوف وجلبات فروة الرأس بشامبو الأطفال وفرشاة لطيفة. يُنصح باستخدام الفازلين أو الزيوت النباتية الدافئة عند الحاجة.	رهيم إيميدازول موضعي مثل كلوتريمازول 1%، إيكونازول 1%، ميكونازول 2% مرتين يومياً	لم يتم التوصية باستخدام الوستيروئيدات القشرية بشكل روتيني ولكن قد يتم استخدامها لبعض الأطفال الذين يعانون من الإصابة الشديدة بمنطقة الحفاض.

2-4- علاجات موضعية أخرى:

تشمل العلاجات الأخرى التي تم الإبلاغ عن فائدتها في علاج التهاب الجلد المثي بالوجه **كريم نيكوتيناميد** 4% [247] **وهلام ميترونيدازول** 0.75% [248]، والذي قد يكون مفيداً بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من حب الشباب أو الوردية المصاحبة للمرض، **هلام الميترونيدازول** له تأثير مضاد للالتهابات من خلال تثبيط إطلاق الوسائط الالتهابية وعوامل جذب الخلايا اللمفاوية، جنباً إلى جنب مع النشاط المضاد للأكسدة عن طريق تقليل إنتاج الجذور الحرة وجزيئات الأكسجين التفاعلية، يُطبق مرتين يومياً لمدة 8 أسابيع. [249,250]

أفادت دراسة مفتوحة صغيرة بفعالية **كريسابورول** 2%، وهو مثبط فوسفوديستيراز 4 (PDE) وهو علاج معتمد للأكزيما التأتبية، و **روفلوميلاست** وهو مثبط آخر قوي للغاية لفوسفوديستيراز 4. [251]

في حالات إصابات فروة الرأس التي تتراوح من المتوسطة إلى الشديدة، وخاصة إذا كانت تسبب الحكة، كان هناك مؤخراً اهتمام متزايد ببعض **منتجات الشامبو المعتمدة** من قِبل إدارة الغذاء والدواء كعلاجات طبية

(**AIAF** non-steroidal anti-inflammatory and antifungal)، تحتوي هذه المنتجات على عوامل مضادة للالتهابات غير الستيروئيدية (حمض الجلسرهيتينيك، بيسابولول) ومضادات الفطريات (بيروكتون أولامين 1%، لاكتوفيرين) ، وهي قادرة على إدارة وتخفيف الأعراض كما ورد في بعض الدراسات و التجارب السريرية. [171,239]

أظهرت تجربة عشوائية أحادية التعمية، فعالية مماثلة كبيرة لشامبو AIAF مقابل شامبو الكيتوكونازول 1% في تقليل درجة الاحمرار والوسوف في فروة الرأس (خلال 4 و 8 أسابيع) من العلاج، الاستخدام المقترح لمنتجات AIAF هو مرة أو مرتين أسبوعياً لكل من العلاج الحاد و علاج الصيانة. [171]

غالباً ما يختبر مرضى التهاب الجلد المثّي تحسناً خلال فصل الصيف، وقد أثبتت بعض الدراسات المختبرية تأثيراً مضاداً للالتهابات ومثبطاً لتكاثر خمائر الملاسيزية المزروعة من الجلد، نتيجة التعرض لأشعة UVA و UVB [252,253]، حيث تدعم الأدلة السريرية المحدودة فوائد **العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية** UVB في الأشكال المنتشرة والمعندة [252].

لا توجد سوى دراسة سريرية واحدة تُظهر أن **العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية ضيقة النطاق narrow band UVB therapy**، ثلاث مرات أسبوعياً حتى 8 أسابيع كحد أقصى، فعال في تحسين التهاب الجلد المثّي الشديد، مع شفاء كامل في 6 مرضى وتحسن ملحوظ في 12 مريض [253]، ولكن متوسط الوقت للانتكاس كان 3 أسابيع، وبالتالي يبدو أن الفائدة قصيرة الأمد. [254]

تم اقتراح **العلاج الضوئي الديناميكي بحمض إندول-3-أسيتيك**، الذي ينقص من إفراز الزّهم، و يتمتع بنشاط مضاد للالتهابات ومضاد للعضويات الدقيقة الممرضة، كخيار لكل من التهاب الجلد المثي والعد الشائع [255,256].

عقار Promiseb™، الذي يتم تسويقه أيضاً في أوروبا باسم Sebclair، وهو عبارة عن مرطب غير ستيروئيدي لا يحتاج إلى وصفة طبية، وله خصائص مضادة للفطريات ومضادة للالتهابات، أظهر فعالية مماثلة **للديسونيد** في علاج التهاب الجلد المثي بالوجه، وهو ستيرويد متوسط الفعالية وذلك في تجربة استمرت 28 يوماً.[257]

تم الإبلاغ عن فائدة العديد من **العلاجات العشبية** في علاج قشرة الرأس والتهاب الجلد المثي [233] ولكن بالنسبة لمعظمها فإن مستوى الأدلة منخفض للغاية.

توجد أدلة عالية الجودة لمستخلص الصبار aloe vera extract 30% [258] ، زيت شجرة الشاي tea tree oil 5% (مستخلص Melaleuca alternifolia extract) [259] ، و 4% من مستخلص Quasia amara extract [234] في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه [220].

وجد أن **الكانابينويدات النشطة** phyto-cannabinoids الموجودة في نبات القنب، له تأثيرات مضادة للالتهابات ومثبطة لإفراز الزهم مما يشير إلى إمكانات علاجية في التهاب الجلد المثي [260]، حيث أفادت دراسة مفتوحة لمدة أسبوعين بتحسن في التهاب الجلد المثّي والصدفية باستخدام شامبو يحتوي على الكانابيديول 0.075% [261]

ومع ذلك، فإن الفيتوكانابينويدات لها تأثيرات على بصيلات الشعر البشري وقد تمنع نموها، لذلك هناك حاجة إلى مزيد من الدراسة. [262]

2-5- العلاج الجهازي:

يُنصح أحياناً **بالعلاج المضاد للفطريات عن طريق الفم** لعلاج التهاب الجلد الدهني المعند أو المنتشر، على الرغم من نقص وجود دراسات عالية الجودة بذلك.[263]

حيث تُستخدم **مضادات الفطريات الجهازية (تيربينافين، إيتراكونازول)** بشكل أساسي في الأشكال الحادة أو الشديدة أو المقاومة لدى البالغين، وكذلك في حالات محددة يصعب علاجها، في هذه الحالات، يكون هدف العلاج الجهازي هو تقليل الأعراض بسرعة وإمكانية استخدام العوامل الموضعية كعلاج صيانة. [264]

كان **الإيتراكونازول** هو العلاج الفموي الأكثر شيوعاً لالتهاب الجلد الدهني، وقد ارتبط نظام العلاج النبضي عموماً باستجابات سريرية جيدة.[265]

الإيتراكونازول هو آزول محب للدهون ومحب للخلايا القرنية، يفرز مع الزّهم على مستوى الطبقة المتقرنة حيث توجد مستعمرات الملاسيزيا بشكل عام [8] ، كما أن له تأثير مضاد للالتهابات يتعلق بتثبيط تخليق مستقلبات 5- hypoxygenase، والتي تشارك في العديد من الأمراض الالتهابية، بما في ذلك التهاب الجلد المثّي . [9,10]

تسمح ألفته للدهون باستمرار الدواء لفترة طويلة في الجلد وملحقاته حتى بعد التوقف عن العلاج.[11] أظهرت دراسة أجريت على 29 مريضاً انخفاضاً ملحوظاً في الالتهاب بالإضافة إلى تحسن في الأعراض بعد تناول 200 ملغ / يوم من الإيتراكونازول لمدة أسبوع متبوعاً بإعطاء الدواء بجرعة مستأنفة 200 ملغ / يوم لأول يومين من الشهر لمدة الشهرين التاليين [266]

وعلاوة على ذلك، أظهر المرضى الذين عولجوا بجرعة 200–150 ملغ / يوم من الإيتراكونازول مرة واحدة في الأسبوع لمدة شهرين أو ثلاثة أشهر شفاءً كاملاً أو تحسناً ملحوظاً في نهاية العلاج في 67% من الحالات [164,267]

التيربينافين هو جزيء محب للدهون قادر على إنشاء مخزون جلدي لتركيزات فعالة من الدواء حتى بعد سحبه، [268] يرتبط تأثيره بشكل أساسي بخصائصه المضادة للفطريات الجلدية وفطور العفن والفطريات ثنائية الشكل، بما في ذلك بعض سلالات الملاسيزيا، عند استخدامه عن طريق الفم، يتم إعطاؤه بجرعة 250 ملغ / يوم لمدة 6–4 أسابيع، أو 250 ملغ / يوم لأول 12 يوماً من الشهر لمدة 3 أشهر متتالية (نظام نبضي). [269]

قد يكون **الإيزوتريتينوئين عن طريق الفم** بجرعة منخفضة خياراً لأولئك الذين يعانون من التهاب الجلد الدهني الشديد، وأظهرت إحدى الدراسات تحسناً في التهاب الجلد الدهني عند هؤلاء المرضى.[270]

على الرغم من أوجه التشابه السريرية بين التهاب الجلد المثي عند الرضع، والعيوب الخلقية في تركيب البيوتين، لم يُعثر على فعالية **مكملات البيوتين** عن طريق الفم عند الرضع الطبيعيين.[271]

2-6- اتجاهات مستقبلية في العلاج:

في حين أن العديد من الأطباء يعتبرون التهاب الجلد المثّي مرضاً بسيطاً، فإن انتشاره المرتفع وتأثيره الكبير على جودة حياة المرضى يجعله مرضاً مهماً لفهمه ومعالجته، ساهمت العديد من الدراسات في السنوات الأخيرة في توضيح الفيزيولوجيا المرضية للمرض، ومع ذلك، لا يزال هناك الكثير ممّا نجهله، وهناك حاجة إلى مزيد من البحث الدقيق لفهم آلية المرض بشكل أفضل، خاصةً فيما يتعلق بالعلاجات البيولوجية الجديدة.[51]

ما زلنا لا نفهم تماماً كيف سيستجيب التهاب الجلد المثّي لأنواع مختلفة من مثبطات الإنترلوكين، مثل مثبطات IL-4 (dupilumab بشكل أساسي) ، مثبطات IL-17، و مثبطات IL-23 ، وعلى الرغم من الإبلاغ عن زيادة مستويات IL-4 في بعض حالات التهاب الجلد المثّي، إلا أن حصار IL-4 قد يؤدي في الواقع إلى تفاقم المرض. [51]

وقد تم اقتراح أن التهاب الجلد في الرأس والرقبة على وجه التحديد، هو أحد الآثار الجانبية المعروفة لـdupilumab، قد يكون ذلك بسبب زيادة مستويات IL-17 في الجلد المصاب. [272]

قد يزداد نشاط Th17 في التهاب الجلد المثّي في البداية، والذي يمكن أن يزداد سوءاً مع حصار IL-4 . [272]

يجب أن تهدف الدراسات المستقبلية إلى النظر في مستويات IL-17 في الجلد المصاب بالآفات لدى الأشخاص المصابين بالتهاب الجلد المثّي، قبل وبعد العلاج بحاصرات IL-17 مثل , (Secukinumab, Ixekizumab Brodaliumab)، بالإضافة إلى الاستجابة السريرية. [51]

عندما يتعلق الأمر بـIL-4 ، كانت هناك تقارير متضاربة، حيث وجد Faergemann وآخرون مستويات متزايدة من IL-4 في جلد المرضى المصابين بالتهاب الجلد المثّي عند مقارنتها بالمرضى السليمين[273] .

ومع ذلك، وجد Trznadel-Grodzka وآخرون أن مستويات IL-4 كانت متشابهة بين المرضى المصابين و المرضى الطبيعيين [274] .

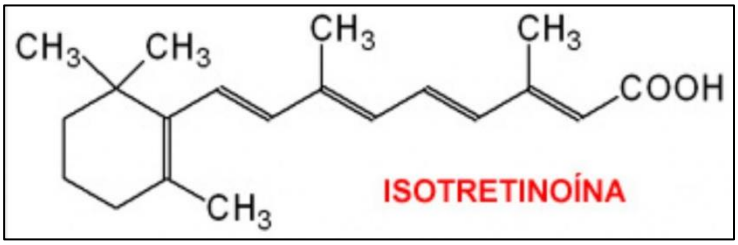
هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد دور الإنترلوكينات والعلاجات البيولوجية الجديدة في التهاب الجلد المثّي، حيث قد يؤدي ذلك إلى زيادة فهمنا للآلية المرضية بشكل كبير. [51]

بالنظر إلى المستقبل، قد توفر **<u>الببتيدات المضادة للعوامل الممرضة</u>** خياراً علاجياً آخر لمرضى التهاب الجلد الدهني [230,275] ، حيث وجدت الدراسات المختبرية **<u>للببتيد المضاد للعوامل الممرضة الاصطناعي المعدل</u>** (P5) ، أن هذا الببتيد أقوى بثلاث أو أربع مرات ضد الملاسيزيا M. Furfur من الكيتوكونازول أو الإيتراكونازول، مع خصائص إضافية مضادة للالتهابات، مما يثبط تعبير الخلايا الكيراتينية عن IL-8 وTLR2 .[276].

تشمل الاحتمالات الأخرى **<u>مثبطات الليباز</u>** lipase inhibitors [277] **<u>والمثبطات الانتقائية لإنزيم مالاسيزيا كربونيك أنهيدراز</u>** malassezia carbonic anhydrase، وتتضمن **<u>البوليفينولات الطبيعية</u>** natural polyphenols.[278]

3- الايزوتريتينوئين:

الإيزوتريتينوئين الفموي (13-cis retinoic acid)، نظير رتينول اصطناعياً من الجيل الأول من الريتينوئيدات، تمت الموافقة عليه من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لأول مرة في عام 1982 لعلاج العد الشائع الشديد. [12]



الشكل(19): الصيغة البنيوية للإيزوتريتينوئين.[279]

3-1-الحركية الدوائية:

يمتص الإيزوتريتينزئين من السبيل المعدي المعوي، ويمكن زيادة امتصاصه عن طريق أخذه مع الطعام، يصل لتركيزه الأعظمي في البلازما بعد 4-1 ساعات من الأخذ الفموي، يرتبط بشدّة ببروتينات البلازما. [279]

يتم استقلابه في الكبد إلى مستقلبه الرئيسي 4-oxo-isotretinoin، كما تحصل بعض المماكبة isomerization تحوله إلى تريتينوئين، تشارك العديد من أنزيمات السيتوكروم p450 في استقلاب الإيزوتريتينوئين، بما في ذلك (CYP2C8 - CYP2C9 - CYP3A4 - CYP2B6). [280,281]

يبلغ نصف العمر النهائي للتخلص من الإيزوتريتينوئين 20-10 ساعة، بينما قد يصل عمر المستقلب 4-oxo-isotretinoin إلى 50 ساعة. [279]

تستغرق العودة إلى المستويات الفيزيولوجية للريتينوئيدات حوالي أسبوعين بعد إيقاف العلاج. [279]

يطرح الإيزوتريتينوئين مع مستقلباته عن طريق البول والبراز، يعبر المشيمة، ومن غير المعروف ما إذا كان يطرح في حليب الثدي عند المرضع، إلا أن كونه محباً للدسم يجعل ذلك مرجحاً. [279]

3-2- التأثيرات الحيوية:

يرتبط الإيزوتريتينوئين، مثله مثل جميع مستقلبات الريتينوئيد، بالمستقبلات النووية المعروفة بمستقبلات الريتينوئيك (RAR,RXR) [12,282]، تنشيط هذه المستقبلات يؤدي إلى تغييرات في النشاط الخلوي تتراوح من تنظيم نسخ الجينات، وتمايز الخلايا الكيراتينة، والموت الخلوي المبرمج، إلى تعديل الإنترلوكين 2، والإنترفيرون غاما (IFN-Y)، ووظيفة الخلايا اللمفاوية التائية والبائية. [12,13,14,283]

علاوة على ذلك، يمكن استخدام الإيزوتريتينوئين لحل التقرن وتقليل هجرة العدلات، يمكن استخدامه أيضاً لتعديل عوامل الإشارة، مثل عامل النمو البشروي (EGF) والأدينوزين الحلقي أحادي الفوسفات (cAMP)، المسؤول عن تكاثر البشرة وتمايزها في التنشؤات الجلدية. [12]

من كل الريتينوئيدات سواء الطبيعية أو الصنعية، الإيزوتريتينوئين الجهازي هو الوحيد القادر على تثبيط اصطناع الزهم وإنقاص حجم الغدد الزهمية. [15]

مع تزايد فهم تأثيرات الإيزوتريتينوئين ومعرفة الآليات الإمراضية للأمراض الجلدية، يتزايد استخدام هذا الريتينوئيد بنجاح في العلاج الجهازي لطيف واسع من الاضطرابات الجلدية الحميدة والخبيثة مثل سرطانات الجلد غير الميلانينية بجرعة (8.2 – 0.2 ملغ/ كغ / يوم)، لمفوما الخلايا التائية (2 – 0.5 ملغ/ كغ/ يوم)، بالإضافة للعديد من الحالات الالتهابية مثل الوردية والحبيبوم الحلقي بجرعات منخفضة (1 – 0.3 ملغ/ كغ / يوم)، وأمراض فرط التقرن مثل الصدفية والنخالية الشعروية الحمراء والتي تستجيب عادة على جرعات عالية تتراوح بين (4 – 2 ملغ / كغ / يوم). [12]

3-3- التأثيرات الجانبية:

للإيزوتريتينوئين العديد من الآثار الجانبية ولكن معظمها يمكن التنبؤ به ونادراً ما تتداخل مع استمرار العلاج، كما كشفت الدراسات أن التأثيرات الجانبية مرتبطة بالجرعة.

تعتبر الآثار الجانبية الجلدية المخاطية من أشيعها مثل (التهاب الشفة، جفاف الجلد والأغشية المخاطية، الأكزيما، الحكة، التهاب الملتحمة والأجفان، حساسية ضيائية)، ولكن غالباً يتم علاجها والسيطرة عليها بسهولة عن طريق تعديل الجرعة والاستخدام المنتظم للمطريات وقطرات الدموع الاصطناعية. [12,284]

يعتبر التأثير الماسخ للإيزوتريتينوئين معروفاً بشكل جيد، ويشكل أحد أخطر الآثار الجانبية المحتملة للإيزوتريتينوئين، يتم الإجهاض تلقائياً عند 50% من حالات الحمل، ويولد حوالي نصف الأطفال الباقين مصابين بتشوهات في القلب، والأوعية الدموية أو تشوهات في الهيكل العظمي. [285]

لم تجد المراجعة المنهجية والتحليل التلوي الذي تم إجراؤه أي دليل يدعم الارتباط بين استخدام الإيزوتريتينوئين وزيادة خطر الاكتئاب أو الانتحار أو الاضطرابات النفسية الأخرى وذلك بعد تجميع البيانات من 31 دراسة. [286]

يعد فرط الشحوم الثلاثية بالدم أمراً شائعاً، ويحدث فيما يصل إل 45% من المرضى الذين يتناولون الإيزوتريتنوئين، وتحدث ارتفاعات الكوليسترول الكلّي والبروتين الدهني منخفض الكثافة LDL في حوالي 30% [287]، قد يترافق تطور فرط شحوم الدم أثناء العلاج مع زياد خطر التطوّر المستقبلي لفرط شحوم الدم ومتلازمة التّمثيل الغذائيّ. [288]

قد يسبب اضطراب في وظائف الكبد، حيث أن ارتفاع خمائر الكبد يعتبر شائعاً بغياب أي أعراض سريرية وهو عكوس بمجرد إيقاف الدواء، [289]، قد يحدث انخفاض العدلات انخفاض الصفيحات وفقر دم لذلك ينصح بإجراء تعداد وصيغة الى جانب التحاليل الاخرى. [290]

تشمل الآثار الجانبية الأخرى الأقل شيوعاً الألم العضلي/آلام مفصلية (خاصة في المرضى الذين يمارسون التمارين الرياضية المجهدة)، التغيرات البصرية (انخفاض الرؤية الليلية، كثافة القرنية)،تساقط الشعر، التسمّم الكبدي، تثبيط نقي العظم، ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة مجهول السبب (الورم الدماغي الكاذب)، وتغيّرات العظام (فرط التّعظم ونادراً انغلاق المشاش المبكر). [12,288]

التأثيرات الجانبية العصبية نادرة، قد يحدث غثيان، إقياء، صداع مما يشير إلى احتمال ارتفاع التوتر داخل القحف، إلا أن اكتمال متلازمة الورم الدماغي الكاذب بحدوث وذمة عصب بصري وتأذي الرؤية فإنه نادراً ما يحدث.[291]

3-4- مضادات الاستطباب:

يعتبر الإيزوتريتينوئين الفمويّ مضاد استطباب مطلق أثناء الحمل والارضاع، حيث أنّه يمتلك القدرة على إحداث تشوّهات ماسخة للأجنّة teratogenicity لذلك يجب على المريضات أن يقدّمن اختباراً حملياً سلبياً واحداً عل الأقل (في الولايات المتحدّ اثنان)، قبل البدء بالمعالجة ويكرّر بشكل منتظم كلّ شهر، ويجب منع الحمل بوسيلتين فعّالتين لمدّة شهر قبل البدء بالعلاج وأثناء المعالجة ولشهر بعد انتهاء العلاج. [286,288]

يعتبر أيضاً مضاد استطباب لدى الأفراد الذين لديهم تاريخ من فرط الحساسية تجاه الإيزوتريتنوئين أو أي من مكوناته، كما لم يتم إثبات فعالية وسلامة الإيزوتريتنوئين الذي قد يسبب ارتفاع ضغط داخل القحف لدى الأطفال الأقل من 12 عاماً. [286,288]

3-5- التداخلات الدوائية

ينبغي تجنب العلاج المتزامن مع الأدوية مثل التتراسيكلينات، قد تنقص مستويات بعض الأدوية عند أخذها مع الإيزوترتينوئين مثل الكاربامازيبين، بالإضافة إلى ذلك قد تزيد المتمّمات الغذائية الحاوية على فيتامين A من الآثار الجانبية للإيزوتريتنوئين ويجب تجنبها. [286,288]

3-6- المراقبة:

تشمل التوصيات مراقبة المشعرات المخبرية لتشمل في المقام الأول الدهون الصيامية واختبارات وظائف الكبد عند بدء العلاج وبعد شهر واحد من بدء العلاج، واذا كانت مستقرة يعاد تقييمها كل 3 أشهر بعد ذلك. [292]

كان هناك الكثير من الجدل حول ما إذا كان ينبغي مراقبة اختبارات وظائف الكبد ونسبة الدهون في الدم أثناء

العلاج[293]، حيث أن ارتفاع المستويات المصلية للدّهون ووظائف الكبد شائعاً دون أن يكون له أي أهمية سريرية وتعود لما كانت عليه قبل العلاج بسرعة حين إيقافه. [294,295]

يؤيد بعض الباحثين تكرار الاختبار فقط في المجموعات المعرّضة للخطر مثل مرضى السكري والمرضى الذين يعانون من فرط الشّحوم الثلاثية العائلي. [294]

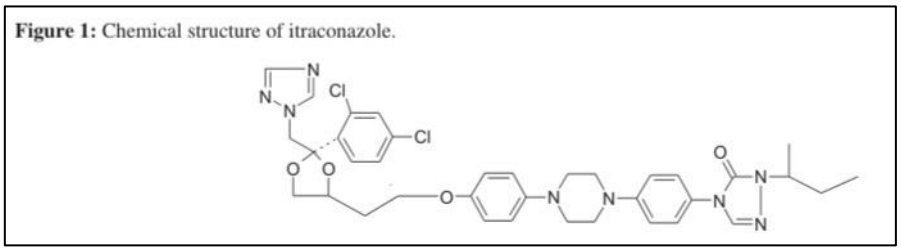
تم الابلاغ عن انخفاضات في المشعرات الدموية بما في ذلك نقص الصفيحات وقلة العدّلات أثناء تناول الإيزوتريتينوئين عن طريق الفم، ولكن أظهرت دراسة كبيرة أن عدداً قليلاً جداً من المرضى سيطوّرون الاضطرابات بالمشعرات الدموية أثناء العلاج [295].

4- الإيتراكونازول:

4-1- مقدمة:

إيتراكونازول هو عامل مضاد للفطريات واسع الطيف من مجموعة تريازول، تم تصنيع إيتراكونازول لأول مرة في أوائل الثمانينيات، وهو متوفر الآن كمستحضرات فموية (كبسولات ومحاليل) بالإضافة للشكل الوريدي، كما أن طريقة عمل الإيتراكونازول الانتقائية وفعاليته كعلاج قصير الأمد وعلاج نبضي أثبتت أنه جيد التحمل، مع الحد الأدنى من خطر حدوث آثار جانبية. [296]

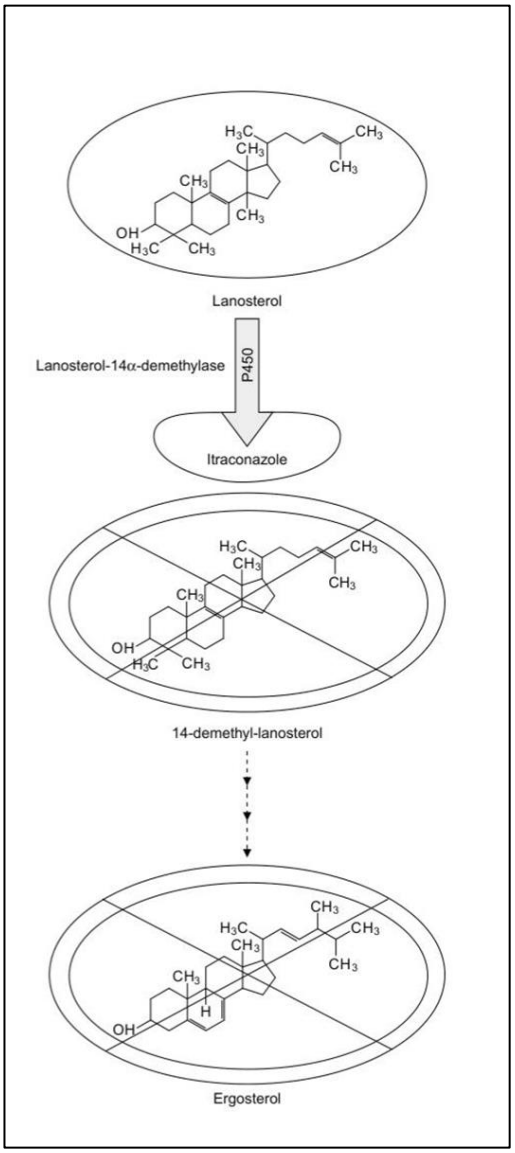
على عكس الإيميدازول، تحتوي التريازولات على ثلاث ذرات نيتروجين في الحلقة الخماسية بدلاً من اثنتين، يؤدي هذا إلى تحسين اختراق الأنسجة، وإطالة عمر النصف. [296]



الشكل(20): الصيغة الكيميائية للإيتراكونازول.[296]

4-2- آلية العمل:

يثبط الإيتراكونازول نمو الفطريات ويحفز موتها [297,298]، يتم التوسط في هذا النشاط من خلال تثبيط تخليق الإرغوستيرول، وهو مكون أساسي لغشاء الخلية الفطرية، والذي يلعب وظيفة تنظيمية مهمة في تكاثر الخلايا، تشكل ذرة نيتروجين الآزول معقداً مع حديد الهيم في السيتوكروم الفطري P450 هذا يثبط وظيفة 14-a-demethylase، الذي يحول اللانوستيرول إلى إرغوستيرول.[299]



بالإضافة إلى تقليل تخليق الإرغوستيرول، فإن تراكم 14-methylated sterols يمارس تأثيراً ضاراً على خصائص الغشاء ونشاط الإنزيم المرتبط بالغشاء مع اختلال تنظيم تخليق الكيتين، تشمل الآليات المفترضة الأخرى تثبيط إنزيمات السيتوكروم C الفطرية المؤكسدة والبيروكسيدية، مما يؤدي إلى تراكم بيروكسيد الهيدروجين داخل الخلايا، الذي يعطل بشكل مباشر الطبقة الثنائية الفوسفوليبيد لغشاء الخلية الفطرية. [296]

الشكل(21): آلية عمل الإيتراكونازول يثبط إيتراكونازول نمو الفطريات عن طريق التدخل في تخليق إرغوستيرول، وهو مكون حيوي في غشاء الخلية الفطرية.[300]

4-3 - الاستخدامات السريرية:

يغطي طيف نشاط الإيتراكونازول مجموعة واسعة من الفطريات المسببة للأمراض، بما في ذلك الفطريات الجلدية، والخمائر، والفطريات ثنائية الشكل والفطريات الجلدية، والعفن، مثل الرشاشيات.[301]

يعتبر علاجاً فعالًا للأمراض الفطرية السطحية للجلد والشعر والأظافر، كما أن طريقة عمله، وخصائصه الحركية الفريدة، تجعل منه علاجاً فعالًا وآمناً وخياراً مناسباً من حيث التكلفة.[302,303,304]

على الرغم من أن الخبرة السريرية في علاج الالتهابات الجهازية الأكثر خطورة أقل شمولاً حتى الآن، إلا أن الدراسات تُظهر فعالية كبيرة على سبيل المثال في داء المبيضات الجهازي، أنواع معينة من داء النوسجات، داء الرشاشيات، داء الشعريات المبوغة، داء الفطار البرعمي وداء المستخفيات يُعتبر الإيتراكونازول علاجاً من الخط الأول.[296]

4-4- الحركية الدوائية:

الإيتراكونازول مضاد فطري محب للدهون بشدة، ولا يتأين إلا عند درجة حموضة منخفضة [305]

يُعد امتصاص إيتراكونازول من الكبسولات كافياً تماماً لدى المتطوعين الأصحاء والمرضى المصابين بعدوى فطرية سطحية[306]، ومع ذلك، يؤدي تناول كبسولات إيتراكونازول على معدة فارغة لدى بعض الأشخاص إلى انخفاض الامتصاص وانخفاض الاستجابة السريرية، ونظراً لطبيعة إيتراكونازول المحبة للدهون، فمن المرجح أن تكون الذوبانية هي الخطوة التي تحدد معدل امتصاص إيتراكونازول. تتمثل إحدى الآليات البسيطة لتسهيل ذوبان إيتراكونازول في تناول الكبسولات بعد الوجبة بفترة وجيزة، مما يؤدي إلى توافر جهازي مثالي [307].

بالإضافة إلى ذلك، يُعد الإعطاء المتزامن لمشروب حمضي (مثل مشروب الكولا الغازي) طريقة فعالة لتحسين التوافر البيولوجي لإيتراكونازول، بينما قد تعيق مثبطات مضخة البروتون ومضادات مستقبلات هيدروكلوريد ومضادات الحموضة الامتصاص عندما تعطى بشكل متزامن. [308,309]

تُعد تركيبات مضادات الفطور الوريدية ضرورية عندما تكون هناك حاجة إلى مستويات علاجية عالية في الدم بسرعة، كما هو الحال في علاج فطريات الدم المهددة للحياة، وقد يكون الإيتراكونازول الوريدي مناسباً لعلاج الفطريات لدى المرضى المصابين بأمراض حرجة، المرضى المصابين بالتهاب الغشاء المخاطي الشديد والمرضى فاقدي الوعي أو الذين يستخدمون أنبوبًا للتنفس أو غير القادرين على البلع.[296]

يتم استقلاب إيتراكونازول بشكل أساسي في الكبد من خلال عدد كبير من المسارات لإنتاج أكثر من 30 مستقلباً يصل المستقلب الرئيسي، هيدروكسي إيتراكونازول، إلى تراكيز بلازمية أعلى من المركب الأصلي، وله نشاط مضاد للفطريات في المختبر مماثل لنشاط إيتراكونازول. [310,311]

ونظراً لضعف الأيض الكلوي، لا يلزم تقليل جرعة إيتراكونازول لدى مرضى الفشل الكلوي. [300]

يكون التخلص من الإيتراكونازول ثنائي الطور، مع فترة زمنية نهائية تبلغ حوالي 24–20 ساعة بعد جرعة واحدة، أما في حالة الثبات، تزداد الفترة الزمنية النهائية إلى 30 ساعة، حيث يتم التخلص من معظم المستقلبات من خلال الصفراء والبول، يتم الكشف عن 18%–3 فقط من الجرعة في البراز. [311]

الإيتراكونازول مُحب للدهون ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بخلايا الدم وبروتينات البلازما، وخاصةً الألبومين، مما يترك 0.2%فقط من الدواء غير مرتبط. وكما هو متوقع، فإن تراكيز الإيتراكونازول في معظم سوائل الجسم، بما في ذلك السائل النخاعي وسائل العين، منخفضة مقارنةً بتركيزه البلازمي.[300]

وعلى الرغم من ارتباطه العالي ببروتينات البلازما، فإن تركيز الإيتراكونازول داخل الأنسجة كبير، مع حجم توزيع ظاهري (حوالي 11 لتراً/كجم). وكما هو الحال مع جميع مضادات الفطريات المُحبة للدهون، فإن تركيز الإيتراكونازول المرتبط بالبروتين أو الأنسجة يكون أكثر أهمية سريرياً من تركيز الدواء الحر، حيث تتراكم تراكيز كبيرة من الإيتراكونازول في أنسجة مثل الكلى، الكبد، العظام، المعدة، الطحال والعضلات، كما يتراكم الإيتراكونازول أيضاً في الأنسجة المعرضة للعدوى الفطرية مثل الجلد، الأظافر، الرئتين والجهاز التناسلي الأنثوي. [300]

يضمن الارتباط المكثف للإيتراكونازول بالبروتين أن يظل تركيزه في موقع العدوى أعلى من تركيز البلازما المقابل لعدة أيام، وبمجرد تحقيق التوازن بين الأنسجة والبلازما، يتم التخلص من الإيتراكونازول من الأنسجة بما يتماشى مع نصف العمر المعتاد. [312]

الحرائك الدوائية لإيتراكونازول في الجلد فريدة من نوعها، الطريق الرئيسي للتوصيل هو عبر الزهم، مما يؤدي إلى تراكيز إيتراكونازول أعلى ب5 إلى 10 أضعاف من تركيزه البلازمي، هذا يجعل إيتراكونازول مناسباً لعلاج الالتهابات الفطرية الجلدية، وخاصة تلك التي تصيب الأظافر. [300]

أظهرت الطبقة القرنية بعد تناول الإيتراكونازول الفموي نشاطاً ساماً ضد الفطريات الجلدية، على غرار التيربينافين [313]. ومع ذلك، كان الإيتراكونازول متفوقاً في الفعالية ضد المبيضات البيض. بالإضافة إلى ذلك، تم إثبات بداية أسرع ونشاط أطول بعد العلاج بالإيتراكونازول، كما أظهر الاختبار نفسه أيضاً نشاطاً للإيتراكونازول الفموي ضد العفن الممرض [314].

وعلى الرغم من تحقيق تراكيز ضئيلة في السائل الدماغي الشوكي، فإن الإيتراكونازول نشط للغاية في التهاب السحايا بالمكورات الخفية، وذلك بسبب تركيزه العالي في السحايا.[296]

4-5- الآثار الجانبية:

يخلو الإيتراكونازول بشكل عام من الآثار الجانبية الخطيرة بجرعات تصل إلى 400 ملغ/يوم، تشمل الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً الجهاز الهضمي وتشمل الغثيان، الإقياء، الألم البطني والإسهال [298].

في بعض الأحيان، قد يشكو المرضى أيضاً من الصداع، الدوار، الطفح الجلدي والحكة [298].

في التجارب التي أجريت على إيتراكونازول، لوحظت آثار جانبية طفيفة لدى 2-39% من المرضى، مع حدوث أعلى معدل في المرضى الذين يتلقون جرعة > 400 ملغ/يوم، لمدة شهر واحد أو أكثر. [315,316]

لوحظ ارتفاع غير عرضي في مستويات إنزيمات الكبد لدى 1-7% من المرضى الذين عولجوا، على الرغم من أن السمية الكبدية لا تزال نادرة وتختفي عموماً بعد التوقف عن العلاج [317,318]

عند تناول الجرعات السريرية المعتادة، يكون للإيتراكونازول -على عكس الكيتوكونازول- تأثير مثبط ضئيل على تخليق هرمون التستوستيرون والكورتيزول [298].

مع جرعة 600 ملغ/يوم، وُصفت متلازمة فرط القشرانيات المعدنية، والتي تشمل نقص بوتاسيوم الدم وارتفاع ضغط الدم والوذمة. يمكن أن يؤثر نقص بوتاسيوم الدم على المرضى الذين عولجوا بجرعات تزيد عن 400 ملغ/يوم لفترة طويلة. [296]

على الرغم من أن عددًا قليلًا من المرضى اشتكوا من العجز الجنسي والتثدي أثناء العلاج بالإيتراكونازول، فقد وُجد أن مستويات هرمون التستوستيرون في المصل طبيعية، و لا ينبغي على النساء الحوامل تناول الإيتراكونازول، بسبب آثاره السامة والمسخية. [296]

4-6- التفاعلات الدوائية:

عند وصف الإيتراكونازول، يجب أن يكون الطبيب على دراية بإمكانية حدوث تفاعلات دوائية، يتم استقلاب مشتقات الآزول في الكبد عبر نظام إنزيم السيتوكروم P450 3A4 ، وبالتالي قد يؤثر الإيتراكونازول، أو يتأثر بأدوية أخرى يتم استقلابها بواسطة نفس النظام الإنزيمي.[319,320]

تشمل أمثلة التفاعلات المحتملة الإعطاء المتزامن للتيرفينادين أو الأستيميزول أو السيسابريد مع الإيتراكونازول، مما قد يؤدي إلى اضطرابات خطيرة في نظم القلب، لذلك يمنع مشاركته معها.[321]

يتم تعزيز التأثير المهدئ للميدازولام والتريازولام مع الإيتراكونازول، وبالتالي، يجب تجنب الجمع بينهما. [296]

يمكن أن يؤدي إيتراكونازول إلى زيادة مستويات الديجوكسين والسيكلوسبورين والتاكروليموس في المصل، ويجب مراقبتها.[320,322]

قد يؤدي إيتراكونازول إلى سمية فينكريستين، كما ورد في حالة مريضين عولجا من سرطان الدم الليمفاوي الحاد [319] .

يمكن أن يُصاب المرضى الذين يتلقون حاصرات قنوات الكالسيوم، فيلوديبين، بوذمة محيطية شديدة عند إعطائه مع الإيتراكونازول. [323]

لكل من الريفامبيسين، الفينيتوئين، الكاربامازيبين، الفينوباربيتال والإيزونيازيد تأثيرات تحفيزية على السيتوكروم P450، وبالتالي قد تزيد من استقلاب الإيتراكونازول مما يؤدي إلى مستويات دون المستوى العلاجي وفقدان الفعالية[324,325].

كما هو موضح سابقاً، فإن أي دواء يقلل من حموضة المعدة قد يؤدي إلى امتصاص غير كافٍ للإيتراكونازول الفموي.[296]

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة – كلية الطّب البشريّ– جامعة دمشق.

مدة الدراسة:

تمتدّ هذه الدّراسة على مدى عام 2023 – 2024.

تكاليف الدراسة: لايوجد

تصميم الدراسة:

دراســـة تجريبية مســـتقبلية عشـــوائية مقارنة غير معماة. **Experimental prospective randomized comparative non–blinded trial.**

مجتمع الدراسة:

مراجعو مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة في دمشق، والمصابون بالتهاب الجلد المثّي المتوسط أو الشديد، ممّن تتوفر لديهم معايير القبول، وذلك ضمن الفترة المحددة للدراسة.

أهداف الدراسة:

المقارنة بين فعالية وأمان جرعة منخفضـــة من الإيزوتريتينوئين الفموي والإيتراكونازول الفموي في علاج التهاب الجلد المثي المتوسط إلى شديد الدرجة.

طريقة الاعتيان:

عينة عشـوائية من مراجعي مشـفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس، والذين يحققون معايير الدخول، وذلك بتقسـيم العينة إلى مجموعتين، وترتيب المرضى حسب قدومهم بحيث:

- المرضى ذوي الترتيب الفردي ضمن المجموعة الأولى (تلقّت العلاج بالإيتراكونازول).
- والمرضى ذوي الترتيب الزوجي ضمن المجموعة الثانية (تلقّت العلاج بالإيزوتريتينوئين).

حجم العينة:

يجب ألا يقل حجم العينة عن ٣٠ مريض (١٥الكل ذراع)، علماً أنه تم حساب حجم العينة اعتمادا على الموقع www.powerandsamplesize.com وفق المعادلة:

$$n_A = \left(\sigma_A^2 + \sigma_B^2/\kappa\right)\left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

شـــملت العينـة البـدئيـة 39مريض، بحيث (المجموعـة الأولى، وهي مجموعـة الإيتراكونـازول على 20 مريض) و(المجموعة الثانية، وهي مجموعة الإيزوتريتينوئين على 19 مريض)، تم اســـتبعاد 9 مرضـــى (5 مرضـــى من المجموعة الأولى و4 مرضـى من المجموعة الثانية) وذلك بسـبب تعذّر المتابعة مع المرضـى وعدم التزامهم بالعلاج، فأصبح حجم العينة النهائية 30 مريض (15 مريض لكل مجموعة).

معايير القبول في الدراسة:

- ☒ المرضى المشخص لديهم التهاب جلد مثي متوسط إلى شديد حسب مشعر الشدة السريري (>7)
- ☒ العمر أكبر من ١٨ سنة.
- ☒ عدم تطبيق أي علاج موضعي لالتهاب الجلد المثي لمدة أسبوعين على الأقل، وعدم تناول أي علاج جهازي فموي لمدة ثلاثة أشهر على الأقل قبل الدخول بالدراسة.
- ☒ تحاليل مخبرية سليمة (CBC، وظائف كبد وكلية، مستوى شحوم الدم).
- ☒ موافقة مستنيرة للمشاركة بالبحث.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ☒ الحمل أو التخطيط للحمل.
- ☒ الإرضاع
- ☒ قصة مرض جهازي مزمن (كأمراض الكلى أو الكبد أو القلب).
- ☒ قصة تحسس على أحد الدواءين.
- ☒ وجود جلاد مزمن التهابي آخر مصاحب كالصداف.
- ☒ قصة علاج بالريتينوئيدات الجهازية أو مضادات الفطور الجهازية تسبق الدراسة بفترة تقل عن ثلاثة أشهر أو قصة استخدام حديث لعلاج فطري موضعي (بفترة تقل عن أسبوعين).
- ☒ قصة علاج حالي بالتتراسيكلين أو أحد مشتقاته، الأدوية ذات السمية الكبدية العالية (خاصة الميتوتريكسات)، والأدوية المضادة للاختلاج (الكاربامازبين أو الفينتوئين).
- ☒ تحاليل مخبرية تتضمن تبدلات غير طبيعية سواء بوظائف الكبد أو الكلية أو شحوم الدم.

طريقة إجراء البحث:

في الزيارة الأولى:

- تم إطلاع المريض على كامل تفاصيل البحث والتأكد من توفر شروط الدراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد.
- أخذ قصة سريرية مفصّلة.
- فحص سريري عام وجلدي للمريض.
- تصوير فوتوغرافي للآفات.
- إجري التحاليل المخبرية التالية (ALT,AST,CBC,UR,CR,TG,CHOL) وذلك في الزيارة الأولى قبل البدء بالعلاج، وفي الشهر الثاني للمعالجة.
- تم تقييم شدة التهاب الجلد المثي لديه عبر مشعر:

SDASI (seborrheic dermatitis area severity index) [326]

- تم أخذ الموافقة المستنيرة ، و إعلام المرضى بطريقة العلاج والمتابعة، وبعدها تم توزيع المرضى بطريقة عشوائية إلى مجموعتين:
- **المجموعة الأولى (يحملون أرقام فردية):** تلقّت العلاج بالإيتراكونازول الفموي 200 ملغ مرة يومياً لمدة أسبوع (وهو الأسبوع الأول من الشهر الأول) ، ثم 200 ملغ يومياً (لأول يومين فقط من الشهرين الثاني والثالث).
- **المجموعة الثانية (يحملون أرقام زوجية):** تلقّت العلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي بجرعة 20 ملغ باليوم (وذلك يومين فقط بالأسبوع) لمدة ثلاثة أشهر متتالية.
- تم وصف مرهم هيدروكورتيزون 1% (مرة يومياً على الآفات)+ شامبو كيتوكونازول 2% (3مرات بالأسبوع)، وذلك عند جميع المرضى في أول أسبوعين من الشهر الأول.

متابعة المرضى:

قمنا بتقييم المرضـــى ومتابعتهم بزيارات دورية، وتحديد شـدة التهاب الجلد المثي عبر مشــعر SDASI **وذلك وفق ما يلي:**

الزيارة البدئية (1): قبل البدء بالعلاج.

الزيارة (2): بعد شهر من بدء المعالجة.

الزيارة (3): بعد شهرين من بدء المعالجة.

الزيارة (4): بعد ثلاثة أشهر من بدء المعالجة.

الزيارة (5): بعد شهر من إيقاف المعالجة.

الزيارة (6): بعد 3 أشهر من إيقاف العلاج، لتقييم حدوث النكس.

- عند كل زيارة سيتم تسجيل الملاحظات وأخذ صور فوتوغرافية لجميع الآفات.
- كما سيتم تسجيل التأثيرات الجانبية أثناء وفي نهاية العلاج لكل مجموعة على حدة.

أدوات البحث:

- سيتم اعتماد المقابلة مع المرضى لجمع المعلومات السريرية والسوابق كاملة وتدوينها بشكل مفصل.
- سيتم اعتماد الملاحظة والفحص السريري لتقييم شدة الآفات ومساحتها وفق المشعر المعتمد للدراسة، تقييم الآثار الجانبية لكلا العلاجين في حال حدوثها وتدوينها، بالإضافة إلى أخذ الصور الفوتوغرافية وذلك في كل زيارة.
- سيتم الاعتماد على مقياس شدة االتهاب الجلد المثي SDASI، من أجل متابعة المرضى وتقييم فعالية العلاج.

المقياس المعتمد في تحديد درجة شدة التهاب الجلد المثي:

(seborrheic dermatitis area severity index SDASI)

حيث يتضمن الفحص السريري التقييم لثلاث مناطق (الفروة، والوجه، والصدر)، وفي كل موقع نقيم (الحمامى E والحطاطات P والوسوف S) وسيتم إعطاؤها قيم متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة المتغير المدروس كما هو في الجدول الآتي :

درجة الإصابة	القيمة الموافقة المعطاة
لا توجد إصابة	0
إصابة خفيفة	1
إصابة متوسطة الشدة	2
إصابة شديدة	3

تقييم وقياس مساحة الإصابة (Local Area Score) في كل من المناطق المدروسة (الفروة، الوجه، الصدر)، وإعطائها درجات وفق الجدول التالي:

مساحة الإصابة	القيمة الموافقة المعطاة
Less than 10%	1
11-30%	2
31-50%	3
51-70%	4
more than 70%	5

- حساب درجة الشدة لكل منطقة من المناطق المدروسة على حدة

بحيث: Local Area Score ×(E+P+S)

وتكون قيمة المشعر النهائية (درجة شدة التهاب الجلد المثي) هي المتوسط الحسابي لدرجات الشدة للمناطق الثلاثة (الفروة والوجه والصدر) وبعدها تكون يتم تصنيف شدة المرض وفق الجدول التالي:

قيم مشعر SDASI	شدة التهاب الجلد المثي
0–7.9	خفيف
8–15.9	متوسط
>16	شديد

- أمّا بالنسبة للنكس: تم تقييمه بعد ثلاثة أشهر من انتهاء العلاج، بحيث يعتبر المرض ناكساً إذا زادت قيمة مشعر SDASI >50% بالمقارنة مع قيمته بعد انتهاء الشهر الثالث من المعالجة.
- تم تقييم الأعراض التي تتضمن احساس الحكة والحرق وفق المقياس التالي:[327]

الأعراض	القيمة المعطاة
لا يوجد	0
خفيفة	1
متوسطة	2
شديدة	3

الأساليب الإحصائية المتبعة:

تم استخدام طرائق الإحصاء الوصفي للتعبير عن البيانات وتشمل المخططات البيانية والجداول التكرارية.

بعد ذلك تطبيق طرائق الإحصاء التحليلي للمقارنة بين المجموعة المرضية والشاهد بتطبيق اختبار ستيودنت (T-test) وقيم P، وصولاً إلى الاستنتاجات التي نبحث عنها.

جرى التحليل الإحصائي باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

الجداول التكرارية (Frequency Tables) وهي جداول تبين التكرار والنسب المئوية لكل فئة من فئات المتغير المدروس.

المخططات البيانية (Charts) وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخططات الأعمدة (Bar charts لتوضيح المقارنات والخطوط البيانية (Line Charts)

المتوسط الحسابي (Mean) والانحراف المعياري(Standard Deviation) للمتغيرات الكمية الرقمية.

تم اعتماد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات وبالتالي يمكن إعطان القرار الإحصائي كما يلي:

فإذا كانت قيمة P-value أصغر من (0.05) هذا يدل على وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

أما إذا كانت قيمة P-value أكبر من (0.05) هذا يدل عل عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين المجموعات المدروسة.

التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ تم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.

- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند P ≤ 0.05.
- ✓ وتم مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

الاعتبارات الأخلاقية:

تم أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة، بعد إعلامه بجميع المعلومات الضرورية عن المرض، والطرق العلاجية الممكنة، والآثار الجانبية المحتملة، والإجابة عن كل تساؤلاته بوضوح، وإعلامه بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاء ذلك، وأنه لن يترتب عليه أي تكاليف باستثناء تكلفة المادة الدوائية، ومعلوماته الشخصية ستبقى سرية تماماً، وذلك عبر موافقة مستنيرة وقعت من قبل المريض والباحث.

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

أولاً: الدراسة الوصفية:

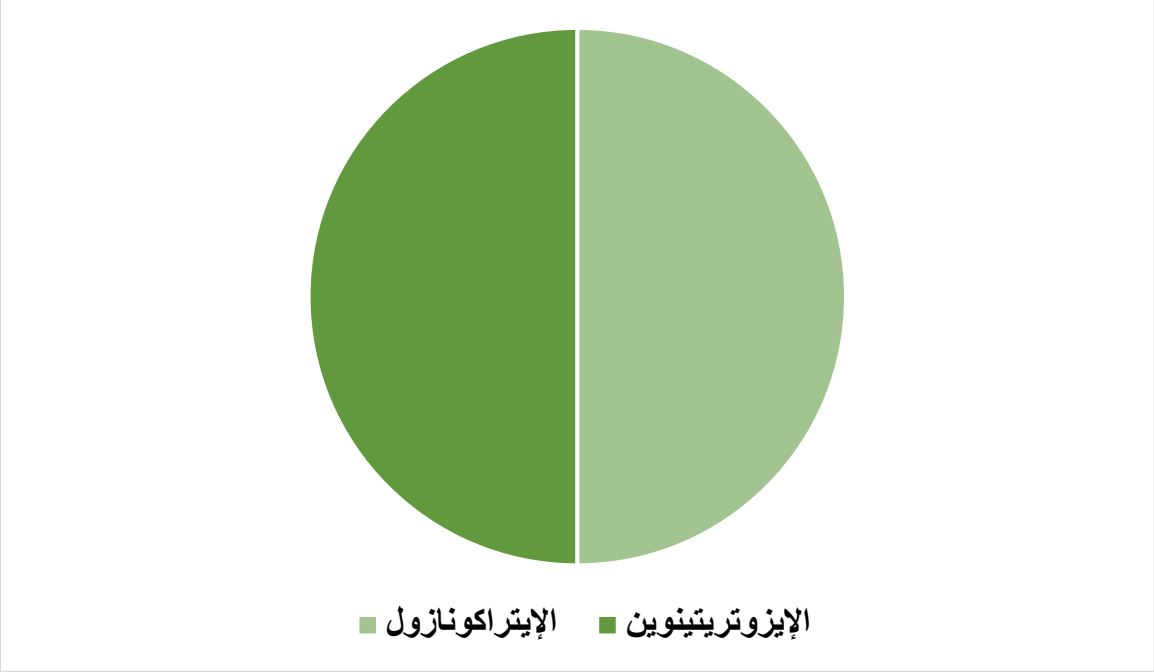
شملت الدراسة الإحصائية 39 مريض، تم توزيعهم عشوائياً إلى مجموعتين، بحيث (المجموعة الأولى 20 مريض) و(المجموعة الثانية 19 مريض)، تم استبعاد 9 مرضى (5 مرضى من المجموعة الأولى و4 مرضى من المجموعة الثانية) وذلك بسبب تعذّر المتابعة مع المرضى وعدم التزامهم بالعلاج، فأصبح حجم العينة النهائية 30 مريض (15 مريض لكل مجموعة).

وفي ما يلي وصف العينة حسب المتغيرات الديموغرافية:

1- وصف العينة حسب مجموعة العلاج:

شملت العينة 30 مريضاً، وكان توزعهم في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الإيتراكونازول:** شملت 15 مريضاً بنسبة 50%
- **مجموعة الإيزوتريتينوين:** شملت 15 مريضاً بنسبة 50%



المخطط البياني (1) توزع العينة حسب المجموعات

2- وصف العينة حسب الجنس:

شملت العينة 17 ذكراً (56.7%) و13 أنثى (43.3%)، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

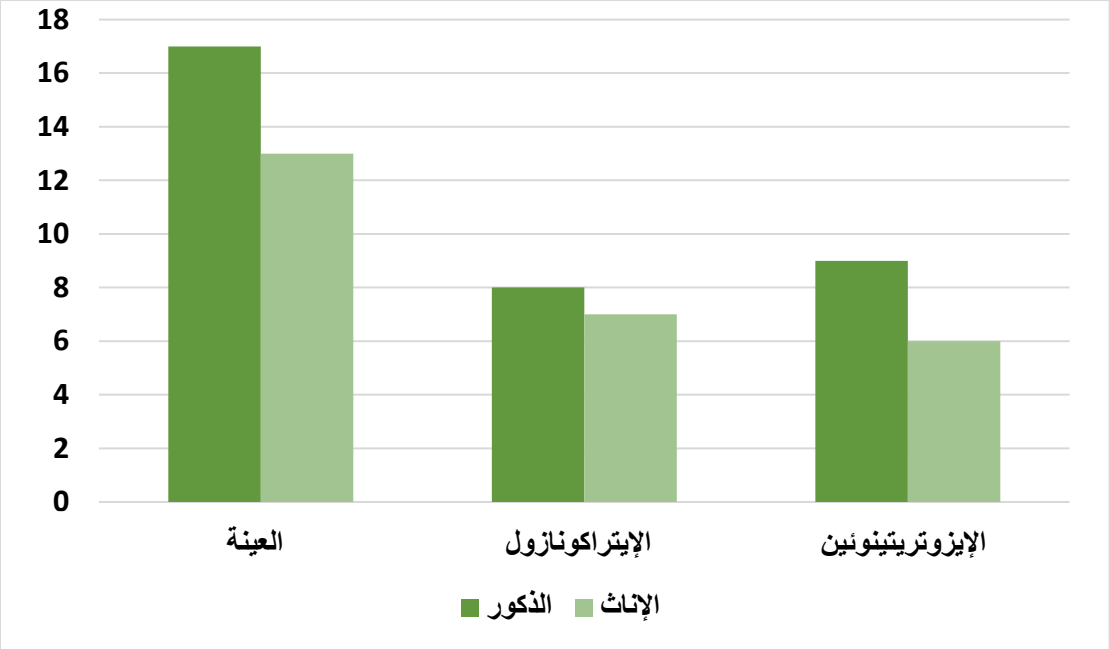
- **مجموعة الإيتراكونازول:** شملت 8 ذكور (53.3%) و7 إناث (46.7%)
- **مجموعة الإيزوتريتينوين:** شملت 9 ذكور (60%) و6 إناث (40%)

عند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة X2=0.819 وقيمة P Value= 0.312 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب الجنس.

يبين الجدول رقم (1) توزع المرضى حسب الجنس مع النسب المئوية، يتضح من الجدول أن أغلب المرضى كانوا ذكوراً وكما يمكن رؤية التوزع حسب الجنس في المخطط رقم (2)

الجدول (2) توزع المرضى حسب الجنس

	العينة	الإيتراكونازول	الإيزوتريتينوين
الذكور	17 (56.7%)	8 (53.3%)	9 (60%)
الإناث	13 (43.3%)	7 (46.7%)	6 (40%)
X^2	0.819		
P Value	0.312		



المخطط البياني (2) توزع المرضى حسب الجنس

3- وصف العينة حسب العمر:

كان متوسط العمر في العينة 33.6 سنة، والانحراف المعياري 6.21، وتراوحت القيم بين 19 – 57 سنة، وكان التوزع حسب العمر كالتالي:

- **مجموعة الإيتراكونازول:** كان متوسط العمر 32.4 سنة بانحراف مقداره 5.71 وتراوحت القيم بين 19 – 54 سنة
- **مجموعة الإيزوتريتينوين:** كان متوسط العمر 34.8 سنة بانحراف مقداره 7.32 وتراوحت القيم بين 20 – 57 سنة

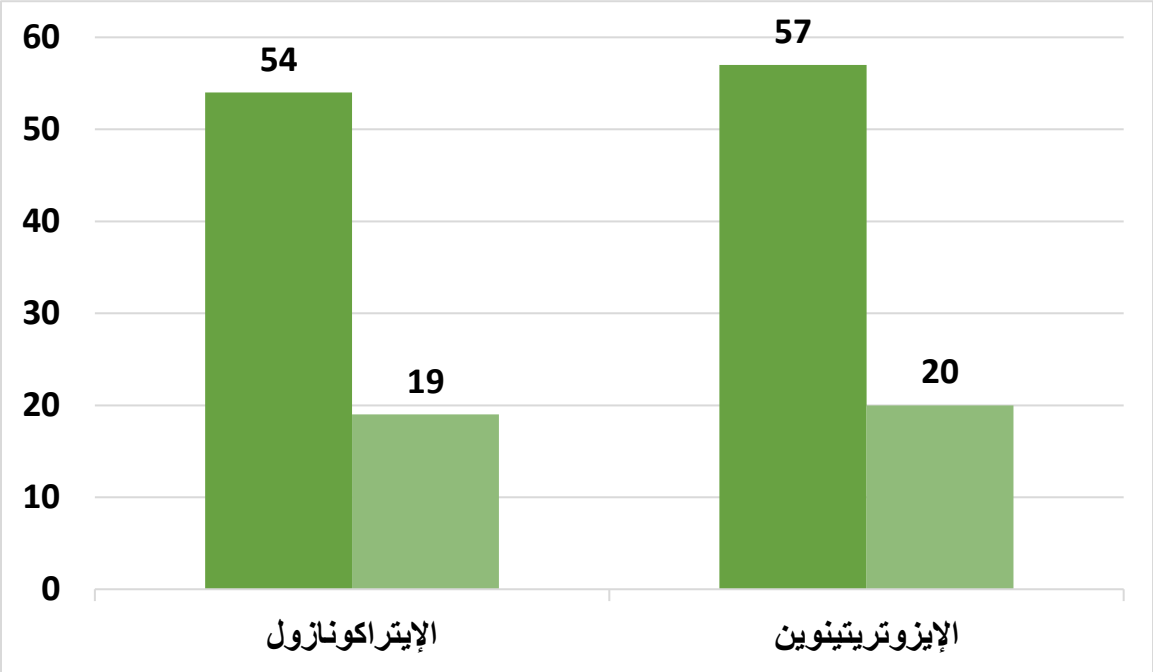
عند إجراء اختبار Independent Student–T test كانت قيمة T=0.918 وكانت قيمة P Value = 0.627 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب العمر.

يبين الجدول رقم (2) توزع المرضى حسب العمر، كما يمكن رؤية التوزع حسب العمر في المخطط (3)

الجدول (3) توزع المرضى حسب العمر

	الإيتراكونازول	الإيزوتريتينوين
N	15	15
Mean	32.4	34.8
Standard Deviation	5.71	7.32
Range	19 - 54	20 - 57
Student–T Test	0.918	
P Value	0.627	

المخطط البياني (3) توزع المرضى حسب العمر



4- وصف العينة حسب مدة الإصابة:

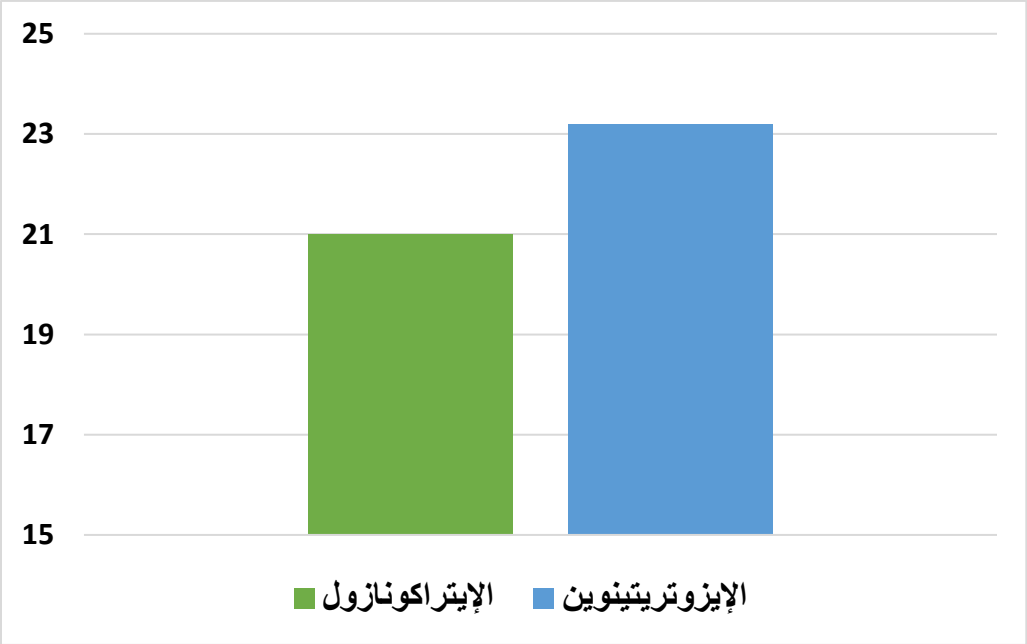
كان متوسط مدة الإصابة قبل العلاج 22.6 شهر، والانحراف المعياري 7.41، وتراوحت القيم بين 6 – 32 شهر ، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الإيتراكونازول:** كان متوسط مدة الإصابة 21 شهر، والانحراف المعياري 6.91، وتراوحت القيم بين 6 – 31 شهر
- **مجموعة الإيزوتريتينوين:** كان متوسط مدة الإصابة ٢٣.٢ شهر، والانحراف المعياري 8.32، وتراوحت القيم بين 7 – 32 شهر

عند إجراء اختبار Independent Student–T test كانت قيمة T=0.918 وكانت قيمة P Value = 0.872 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب مدة الإصابة.

الجدول (4) توزع المرضى حسب مدة الإصابة

	الإيتراكونازول	الإيزوتريتينوين
N	15	15
Mean (Month)	21	23.2
Standard Deviation	6.91	8.32
Range (Month)	6–31	7–32
Student–T Test	0.918	
P Value	0.872	



المخطط البياني (4) توزع المرضى حسب مدة الإصابة

ثانياً: دراسة الاستجابة للعلاج:

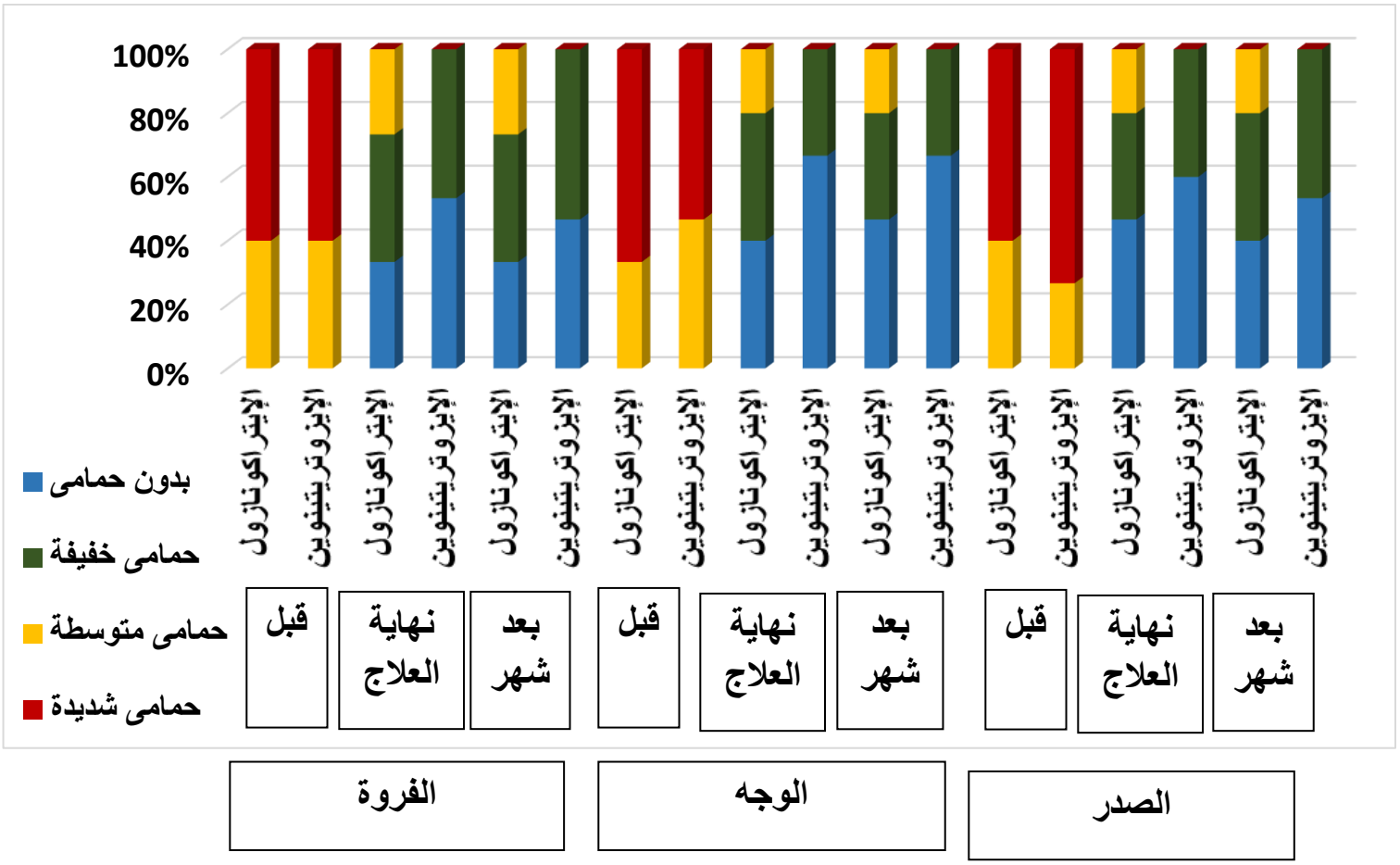
1- دراسة الاستجابة للعلاج من حيث الحمامى:

يبين الجدول رقم (4) والمخطط رقم (5) تبدلات الحمامى وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value < 0.05 بعد نهاية العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة للعلاج من حيث الحمامى بين مجموعتي الدراسة لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك في المناطق الثلاثة المدروسة (الفروة، الوجه والجذع)، خلال فترة العلاج (بعد شهر وبعد شهرين وبعد ثلاثة أشهر) وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

الجدول (5) توزع المرضى حسب تبدلات الحمامى

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	لا حمامى	حمامى خفيفة	حمامى متوسطة	حمامى شديدة	X^2	P Value
الفروة	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	6	9	1.31	0.72
		الإيزوتريتينوين	0	0	6	9		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	2	9	4	0	12.38	0.042
		الإيزوتريتينوين	4	11	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	4	7	4	0	12.81	0.021
		الإيزوتريتينوين	7	8	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	5	6	4	0	12.67	0.016
		الإيزوتريتينوين	8	7	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	5	6	4	0	11.82	0.045
		الإيزوتريتينوين	7	8	0	0		
الوجه	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	5	10	3.11	0.82
		الإيزوتريتينوين	0	0	7	8		

	بعد شهر	الإيتراكونازول	2	7	6	0	11.93	0.028
		الإيزوتريتينوين	7	8	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	5	6	4	0	12.52	0.041
		الإيزوتريتينوين	9	6	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	6	6	3	0	12.64	0.037
		الإيزوتريتينوين	10	5	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	7	5	3	0	13.72	0.041
		الإيزوتريتينوين	10	5	0	0		
الصدر	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	6	9	2.21	0.61
		الإيزوتريتينوين	0	0	4	11		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	2	7	6	0	11.58	0.041
		الإيزوتريتينوين	4	11	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	5	6	4	0	12.35	0.038
		الإيزوتريتينوين	7	8	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	7	5	3	0	11.81	0.031
		الإيزوتريتينوين	9	6	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	6	6	3	0	11.62	0.012
		الإيزوتريتينوين	8	7	0	0		



المخطط البياني (5) توزع المرضى حسب تبدلات الحمامى

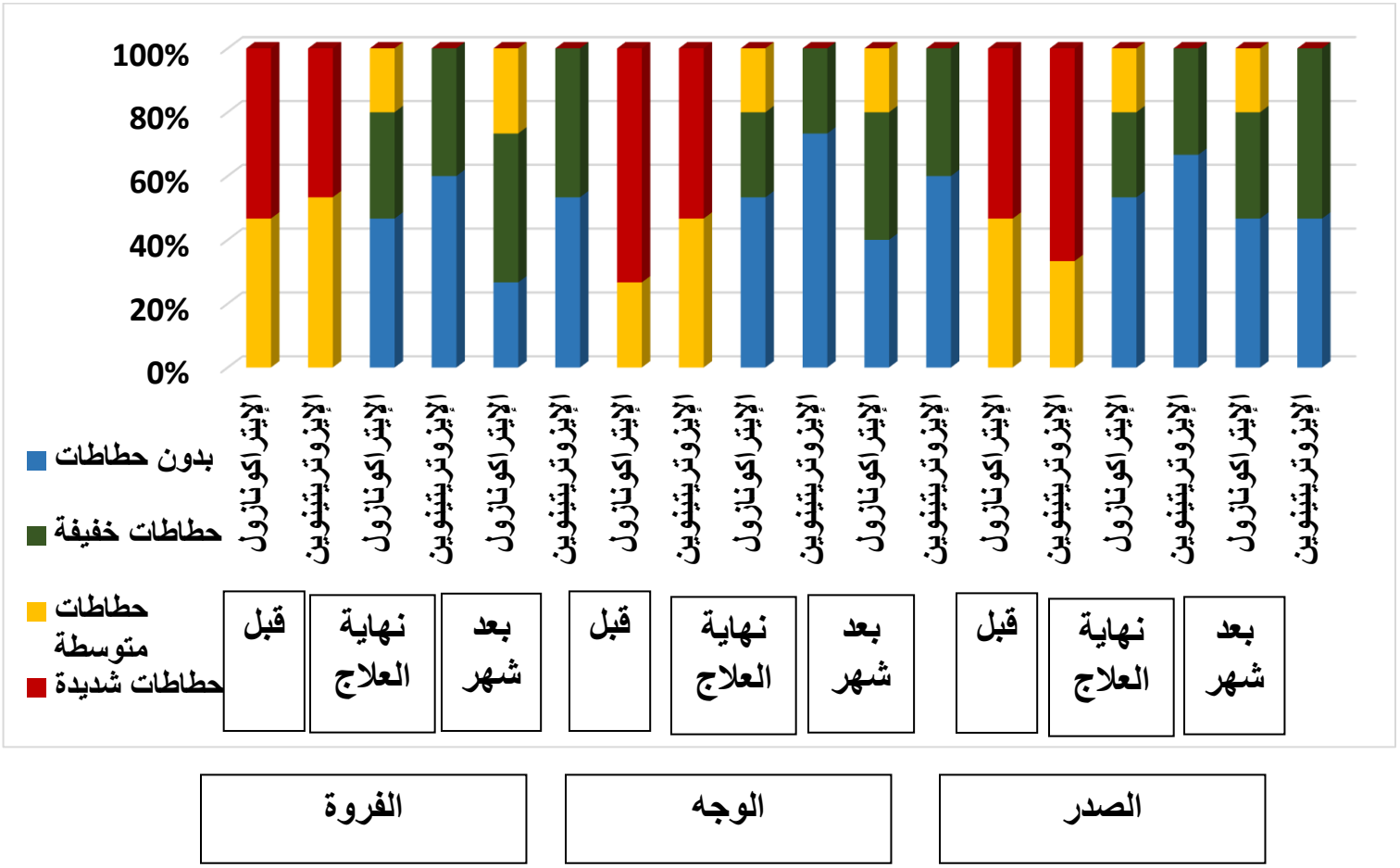
2- دراسة الاستجابة للعلاج من حيث الحطاطات:

يبين الجدول رقم (5) والمخطط رقم (6) تبدلات الحطاطات وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value < 0.05 بعد نهاية العلاج وبعد شهر وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة للعلاج من حيث الحطاطات بين مجموعتي الدراسة لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك في المناطق الثلاثة المدروسة (الفروة، الوجه والجذع) خلال فترة العلاج (بعد شهر، بعد شهرين و بعد ثلاثة أشهر) وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

الجدول (6) توزع المرضى حسب تبدلات الحطاطات

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	لا حطاطات	حطاطات خفيفة	حطاطات متوسطة	حطاطات شديدة	X^2	P Value
الفروة	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	7	8	2.21	0.62
		الإيزوتريتينوين	0	0	8	7		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	2	8	5	0	11.13	0.028
		الإيزوتريتينوين	5	10	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	5	6	4	0	12.83	0.037
		الإيزوتريتينوين	7	8	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	7	5	3	0	13.13	0.045
		الإيزوتريتينوين	9	6	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	4	7	4	0	11.47	0.016
		الإيزوتريتينوين	8	7	0	0		
الوجه	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	4	11	2.18	0.73
		الإيزوتريتينوين	0	0	7	8		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	2	8	5	0	12.71	0.038

		الإيزوتريتينوين	6	9	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	6	6	0	3	12.19	0.025
		الإيزوتريتينوين	9	6	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	8	4	0	3	11.89	0.044
		الإيزوتريتينوين	11	4	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	6	6	0	3	12.41	0.015
		الإيزوتريتينوين	9	6	0	0		
الصدر	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	8	7	1.21	0.27
		الإيزوتريتينوين	0	0	10	5		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	2	7	0	6	12.85	0.018
		الإيزوتريتينوين	5	10	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	5	4	0	6	12.27	0.037
		الإيزوتريتينوين	8	7	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	8	4	0	3	12.19	0.022
		الإيزوتريتينوين	10	5	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	7	5	0	3	12.44	0.031
		الإيزوتريتينوين	7	8	0	0		



المخطط البياني (6) توزع المرضى حسب تبدلات الحطاطات

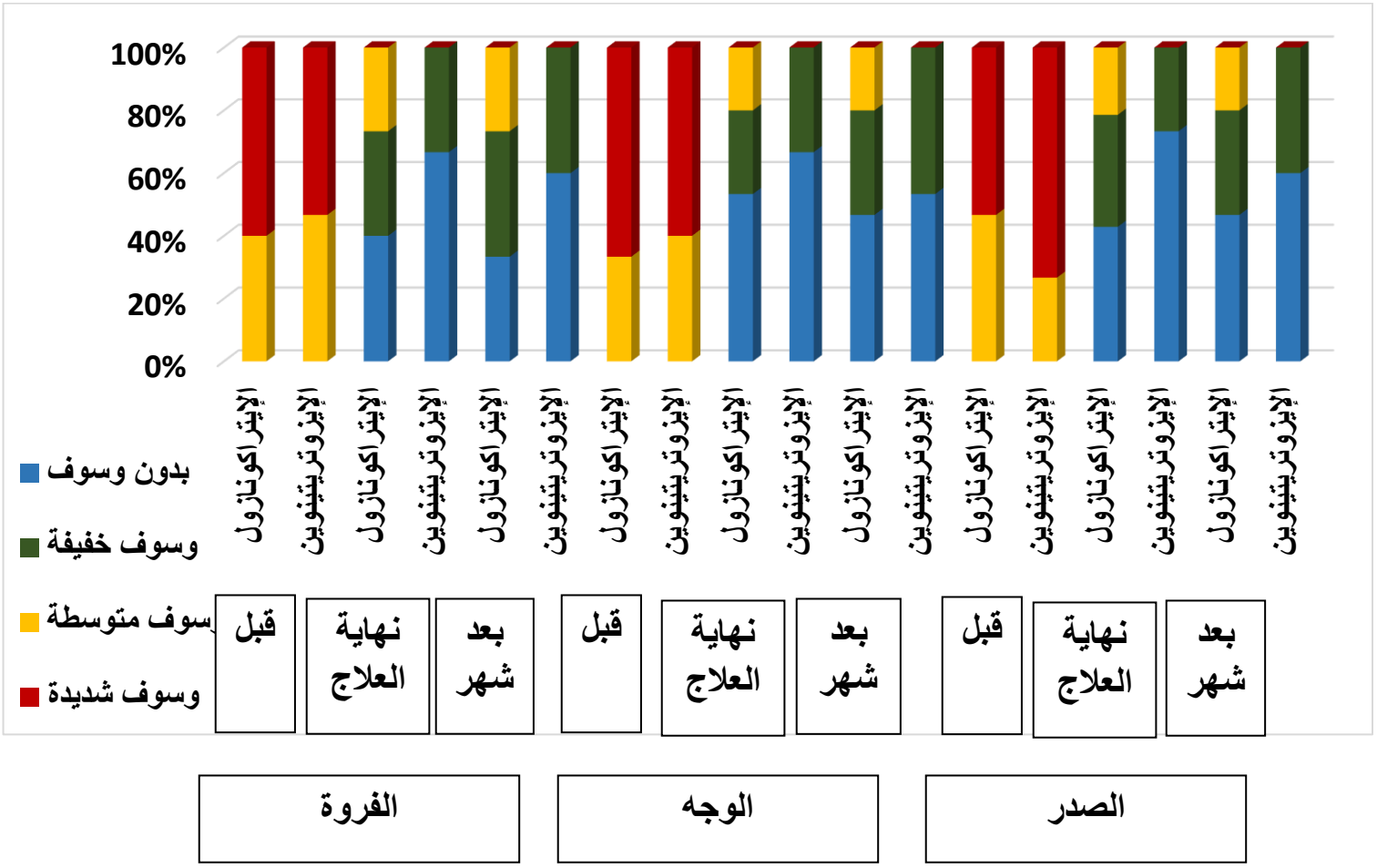
3- دراسة الاستجابة للعلاج من حيث الوسوف:

يبين الجدول رقم (6) والمخطط رقم (7) تبدلات الوسوف وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value < 0.05 بعد نهاية العلاج وبعد شهر وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة للعلاج من حيث الوسوف بين مجموعتي الدراسة لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك في المناطق الثلاثة المدروسة (الفروة، الوجه والجذع) خلال فترة العلاج (بعد شهر، بعد شهرين و بعد ثلاثة أشهر) وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

الجدول (7) توزع المرضى حسب تبدلات الوسوف

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	لا وسوف	وسوف خفيفة	وسوف متوسطة	وسوف شديدة	X^2	P Value
الفروة	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	6	9	1.21	0.25
		الإيزوتريتينوين	0	0	7	8		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	1	8	6	0	11.48	0.018
		الإيزوتريتينوين	5	10	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	3	7	5	0	11.93	0.045
		الإيزوتريتينوين	8	7	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	6	5	4	0	12.31	0.041
		الإيزوتريتينوين	10	5	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	5	6	4	0	12.87	0.034
		الإيزوتريتينوين	9	6	0	0		
الوجه	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	5	10	1.65	0.37
		الإيزوتريتينوين	0	0	6	9		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	3	6	6	0	12.48	0.018

		الإيزوتريتينوين	6	9	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	5	5	0	5	13.09	0.029
		الإيزوتريتينوين	8	7	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	8	4	0	3	12.14	0.014
		الإيزوتريتينوين	10	5	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	7	5	0	3	13.12	0.038
		الإيزوتريتينوين	8	7	0	0		
الصدر	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	8	7	2.67	0.22
		الإيزوتريتينوين	0	0	11	4		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	2	8	0	5	12.58	0.012
		الإيزوتريتينوين	7	8	0	0		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	4	7	0	4	11.94	0.041
		الإيزوتريتينوين	9	6	0	0		
	بعد ثلاثة أشهر (نهاية العلاج)	الإيتراكونازول	6	5	0	3	13.14	0.019
		الإيزوتريتينوين	11	4	0	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	7	5	0	3	11.31	0.021
		الإيزوتريتينوين	9	6	0	0		



المخطط البياني (7) توزع المرضى حسب تبدلات الوسوف

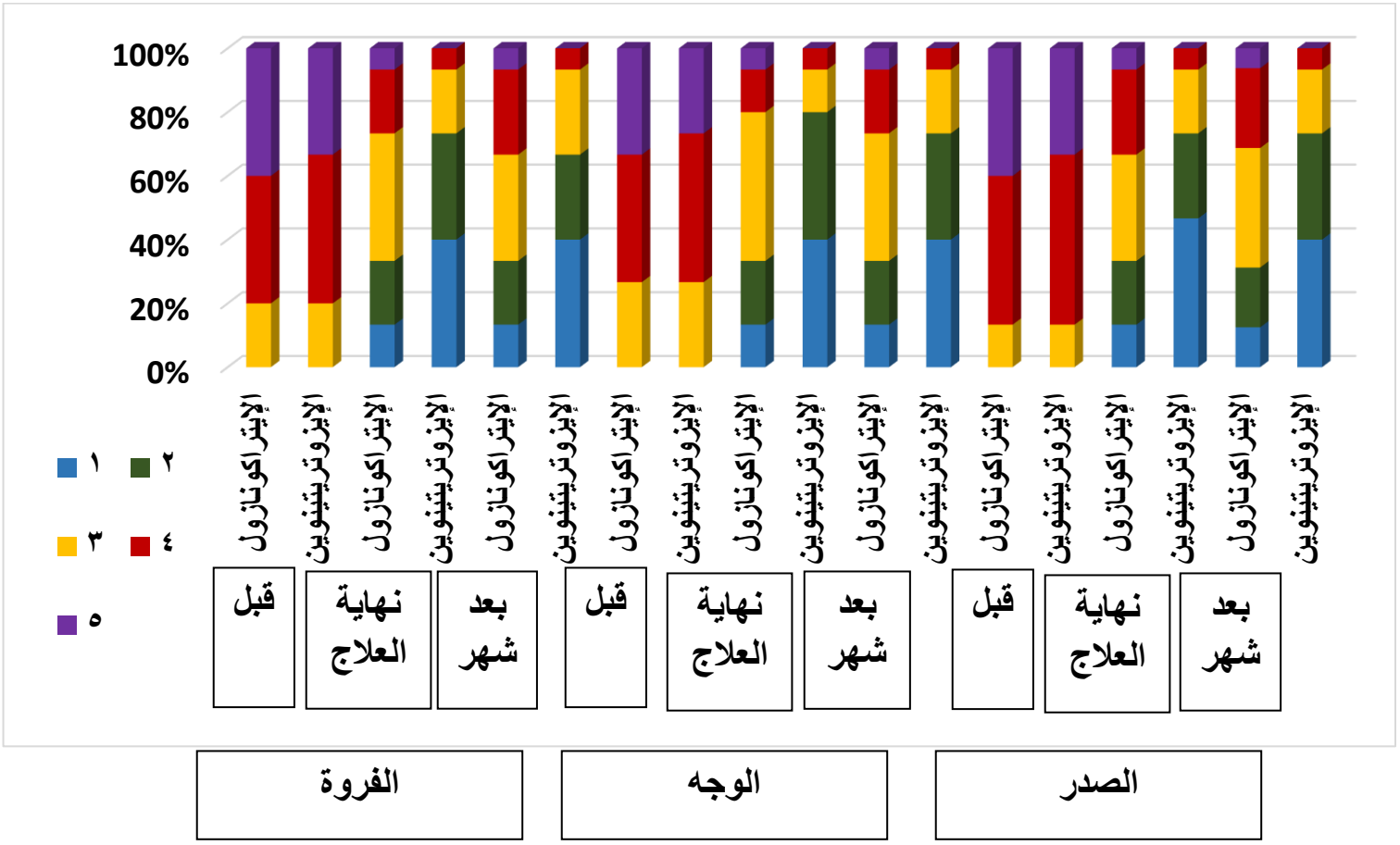
4- دراسة الاستجابة للعلاج من حيث مساحة الإصابة:

يبين الجدول رقم (7) والمخطط رقم (8) تبدلات الوسوف وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value < 0.05 بعد نهاية العلاج وبعد شهر وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة للعلاج من حيث مساحة الإصابة بين مجموعتي الدراسة لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك في المناطق الثلاثة المدروسة (الفروة، الوجه والجذع) خلال فترة العلاج (بعد شهر، بعد شهرين و بعد ثلاثة أشهر) وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

الجدول (8) توزع المرضى حسب تبدلات مساحة الإصابة

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	1	2	3	4	5	X^2	P Value
الفروة	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	3	6	6	1.36	0.42
		الإيزوتريتينوين	0	0	3	7	5		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	0	0	3	8	4	12.28	0.032
		الإيزوتريتينوين	2	2	4	4	3		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	1	1	3	8	2	12.14	0.018
		الإيزوتريتينوين	4	3	5	2	1		
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	2	3	6	3	1	12.19	0.044
		الإيزوتريتينوين	6	5	3	1	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	2	3	5	4	1	12.32	0.027
		الإيزوتريتينوين	6	4	4	1	0		
الوجه	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	4	6	5	1.82	0.48
		الإيزوتريتينوين	0	0	4	7	4		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	0	0	7	5	3	12.17	0.034
		الإيزوتريتينوين	2	2	6	3	2		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	1	1	7	3	3	12.49	0.018

		الإيزوتريتينوين	4	5	1	1			
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	2	3	7	2	1	12.43	0.011
		الإيزوتريتينوين	6	6	2	1	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	2	3	6	3	1	12.85	0.007
		الإيزوتريتينوين	6	5	3	1	0		
الصدر	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	2	7	6	2.41	0.36
		الإيزوتريتينوين	0	0	2	8	5		
	بعد شهر	الإيتراكونازول	0	0	4	6	5	11.57	0.012
		الإيزوتريتينوين	3	2	5	3	2		
	بعد شهرين	الإيتراكونازول	1	1	4	6	3	12.45	0.031
		الإيزوتريتينوين	5	3	4	2	1		
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	2	3	5	4	1	12.51	0.004
		الإيزوتريتينوين	7	4	3	1	0		
	بعد شهر من انتهاء المعالجة	الإيتراكونازول	2	3	6	4	1	11.89	0.029
		الإيزوتريتينوين	6	5	3	1	0		

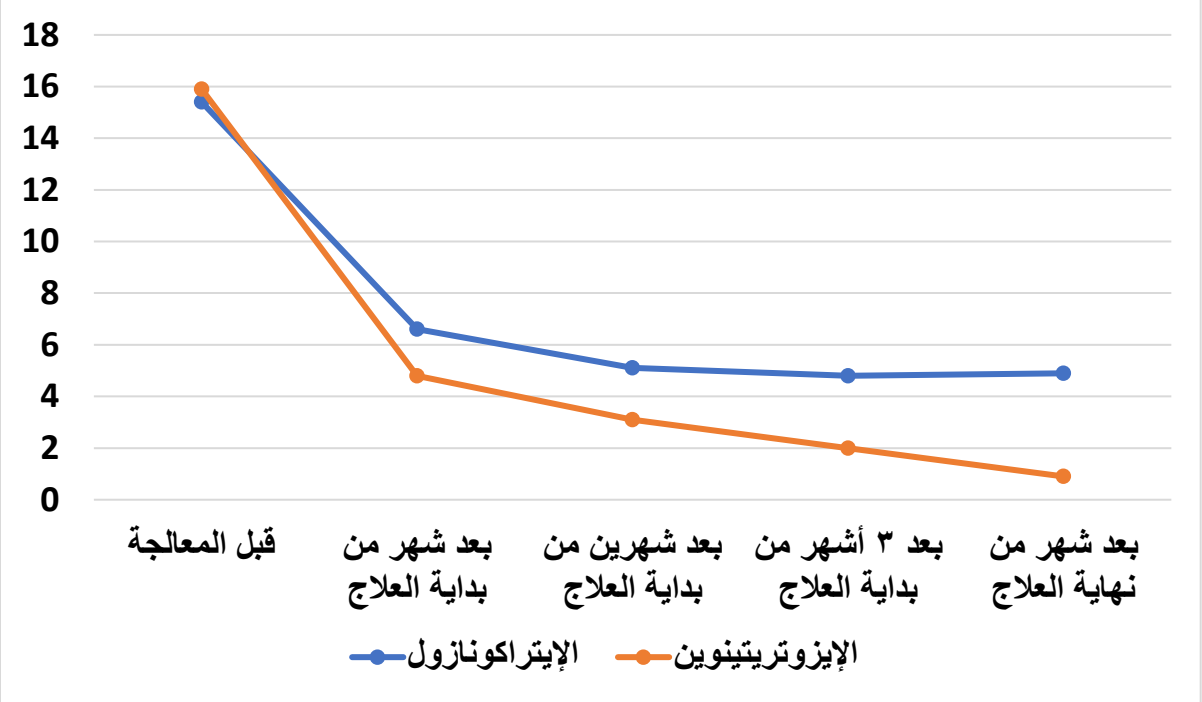


المخطط البياني (8) توزع المرضى حسب تبدلات مساحة الإصابة

5-دراسة شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الفروة:

عند إجراء اختبار Independent Studenet T test لمقارنة المجموعتين من حيث تحسن شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الفروة في كل زيارة كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة بين المجموعتين لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك طوال فترة العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الفروة ضمن المجموعة الواحدة قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يعتبر كل من الدوائين فعال في تحسين شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الفروة.



المخطط البياني (9) توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الفروة

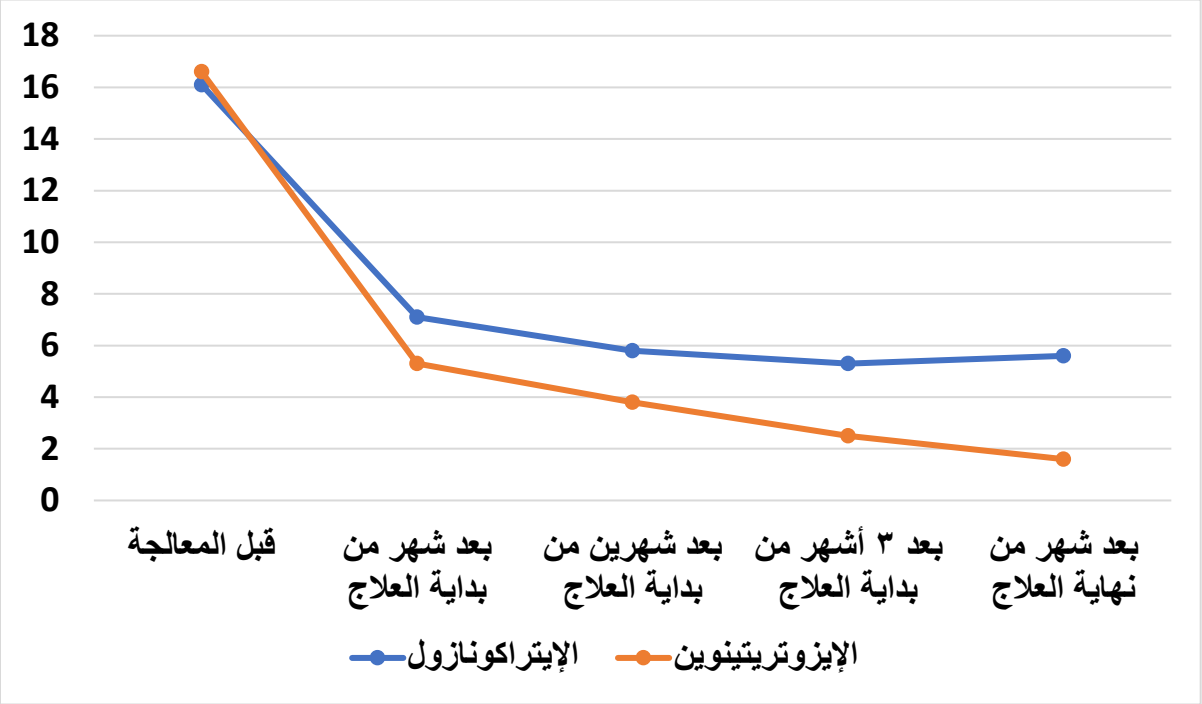
الجدول (9) توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الفروة

الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	T test	P Value
قبل المعالجة	الإيتراكونازول	15.4	3.11	9-29	0.882	0.419
	الإيزوتريتينوين	15.9	3.37	10-28		
بعد شهر	الإيتراكونازول	6.6	3.28	0-14	2.214	0.003
	الإيزوتريتينوين	4.8	3.15	0-7		
بعد شهرين	الإيتراكونازول	5.1	1.18	0-7	2.139	0.006
	الإيزوتريتينوين	3.1	0.36	0-6		
بعد ٣ أشهر	الإيتراكونازول	4.8	0.82	0-7	2.458	0.002
	الإيزوتريتينوين	2	0.25	0-4		
بعد شهر من نهاية العلاج	الإيتراكونازول	4.9	0.86	0-7	3.117	0.0001
	الإيزوتريتينوين	0.9	0.31	0-4		
P Value قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج	الإيزوتريتينوين	0.0002			-	-
	الإيتراكونازول	0.0004			-	-

6-دراسة شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الوجه:

عند إجراء اختبار Independent Studenet T test لمقارنة المجموعتين من حيث تحسن شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الوجه في كل زيارة كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة بين المجموعتين لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك طوال فترة العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الوجه ضمن المجموعة الواحدة قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يعتبر كل من الدوائين فعال في تحسين شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الوجه.



المخطط البياني (10) توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الوجه

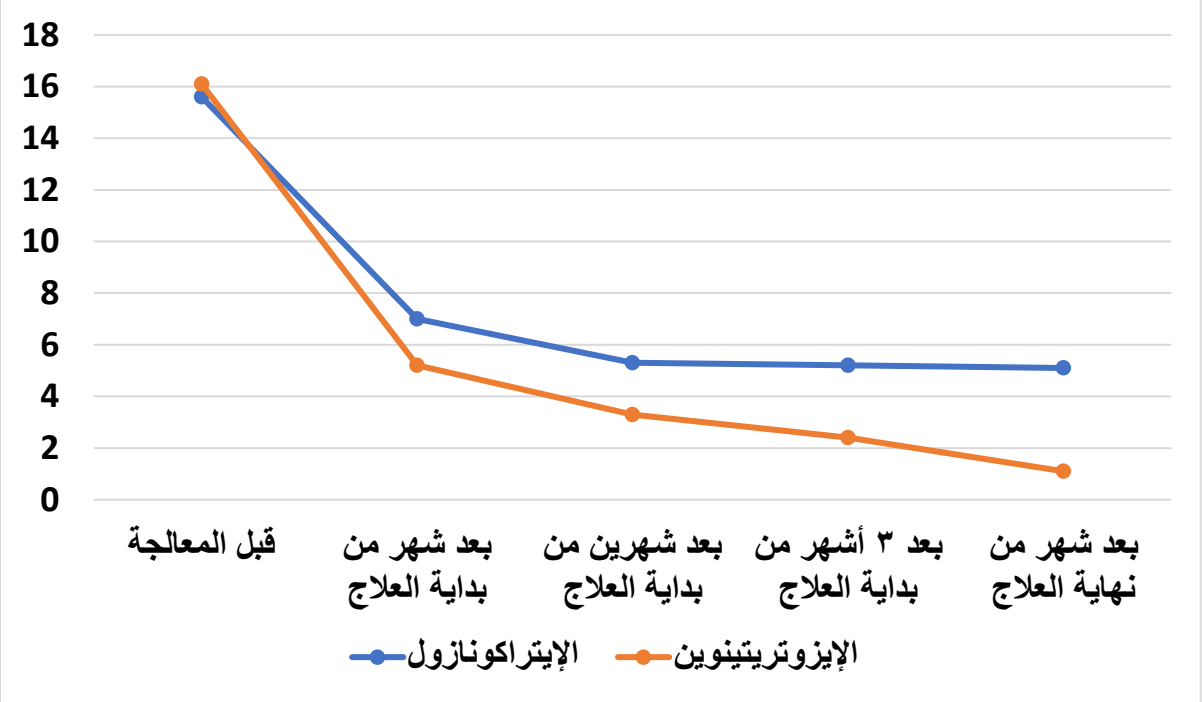
الجدول (10) توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الوجه

الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	T test	P Value
قبل المعالجة	الإيتراكونازول	16.1	3.18	8-29	0.917	0.443
	الإيزوتريتينوين	16.6	3.26	9-28		
بعد شهر	الإيتراكونازول	7.1	3.21	0-14	2.215	0.004
	الإيزوتريتينوين	5.3	3.49	0-7		
بعد شهرين	الإيتراكونازول	5.8	1.41	0-7	2.317	0.002
	الإيزوتريتينوين	3.8	0.51	0-6		
بعد ٣ أشهر	الإيتراكونازول	5.3	0.82	0-7	2.548	0.001
	الإيزوتريتينوين	2.5	0.42	0-4		
بعد شهر من نهاية العلاج	الإيتراكونازول	5.6	0.74	0-7	3.104	0.0003
	الإيزوتريتينوين	1.6	0.28	0-4		
P Value قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج	الإيزوتريتينوين	0.0002			-	-
	الإيتراكونازول	0.0005			-	-

7-دراسة شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الصدر:

عند إجراء اختبار Independent Studenet T test لمقارنة المجموعتين من حيث تحسن شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الصدر في كل زيارة كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة بين المجموعتين لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك طوال فترة العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الصدر ضمن المجموعة الواحدة قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يعتبر كل من الدوائين فعال في تحسين شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الصدر.



المخطط البياني (11) توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الصدر

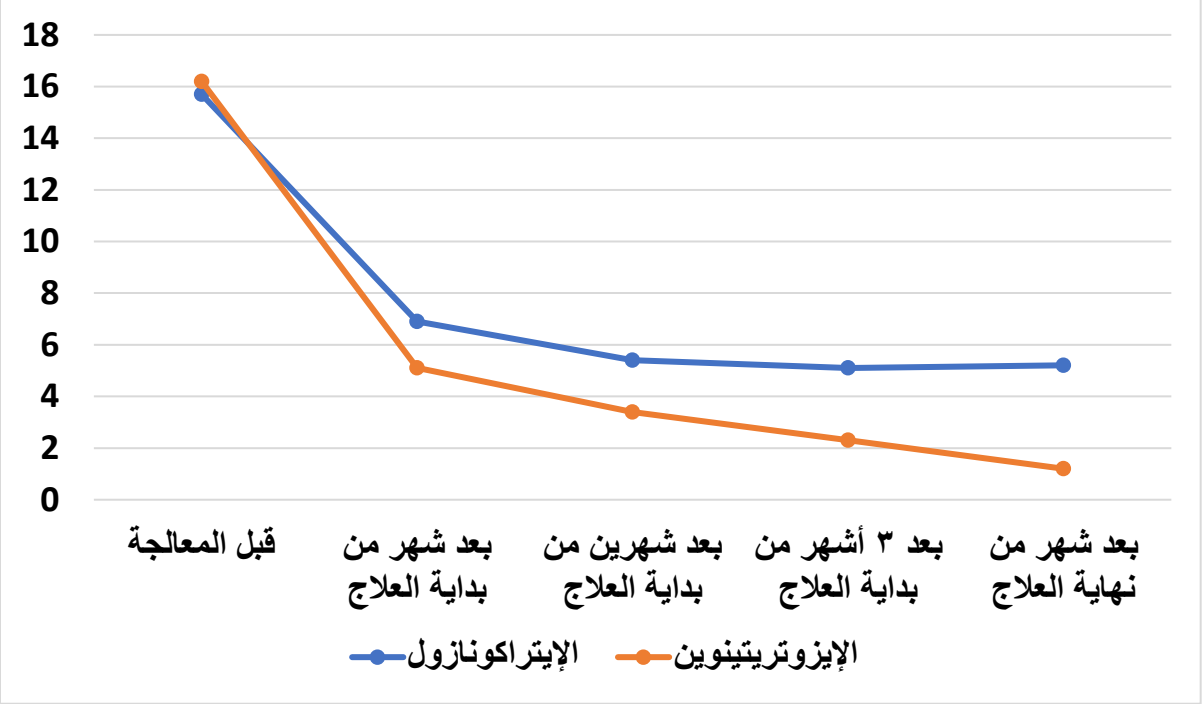
الجدول (11) توزع المرضى حسب شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الصدر

الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	T test	P Value
قبل المعالجة	الإيتراكونازول	15.6	3.17	8–28	0.827	0.439
	الإيزوتريتينوين	16.1	3.32	9–27		
بعد شهر	الإيتراكونازول	7	3.13	0–14	2.273	0.004
	الإيزوتريتينوين	5.2	3.47	0–7		
بعد شهرين	الإيتراكونازول	5.3	1.28	0–7	2.383	0.002
	الإيزوتريتينوين	3.3	0.45	0–6		
بعد ٣ أشهر	الإيتراكونازول	5.2	0.72	0–7	2.419	0.003
	الإيزوتريتينوين	2.4	0.39	0–4		
بعد شهر من نهاية العلاج	الإيتراكونازول	5.1	0.54	0–7	3.109	0.0005
	الإيزوتريتينوين	1.1	0.27	0–4		
P Value قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج	الإيزوتريتينوين	0.0002			–	–
	الإيتراكونازول	0.0004			–	–

8-دراسة شدة التهاب الجلد المثيّ (قيمة المشعر النهائية):

عند إجراء اختبار Independent Studenet T test لمقارنة المجموعتين من حيث تحسن مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ في كل زيارة كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة بين المجموعتين لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك طوال فترة العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ ضمن المجموعة الواحدة قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يعتبر كل من الدوائين فعال في تحسن مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ.



المخطط البياني (12) توزع المرضى حسب مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ

الجدول (12) توزع المرضى حسب مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ

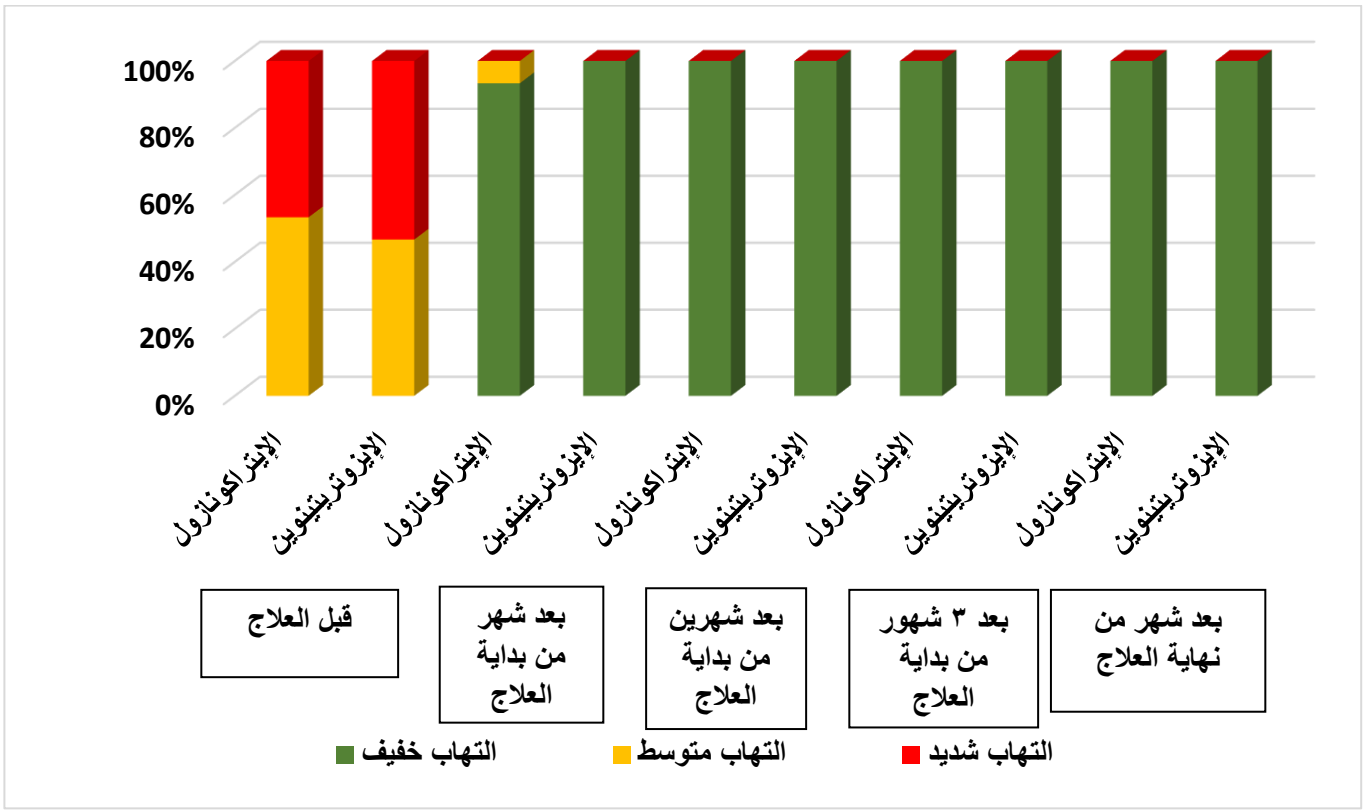
الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	التغير عن قبل العلاج	T test	P Value
قبل المعالجة	الإيتراكونازول	15.7	3.24	8-29	-	0.918	0.317
	الإيزوتريتينوين	16.2	3.41	9-28	-		
بعد شهر	الإيتراكونازول	6.9	3.19	0-14	8.8 (56%)	2.193	0.006
	الإيزوتريتينوين	5.1	3.22	0-7	11.1 (68.5%)		
بعد شهرين	الإيتراكونازول	5.4	1.11	0-7	10.3 (65.6%)	2.417	0.005
	الإيزوتريتينوين	3.4	0.28	0-6	12.8 (79%)		
بعد ٣ أشهر	الإيتراكونازول	5.1	0.68	0-7	10.6 (67.5%)	2.691	0.004
	الإيزوتريتينوين	2.3	0.21	0-4	13.9 (85.8%)		
بعد شهر من نهاية العلاج	الإيتراكونازول	5.2	0.67	0-7	10.5 (66.9%)	3.183	0.0001
	الإيزوتريتينوين	1.2	0.19	0-4	15 (92.6%)		
P Value	الإيزوتريتينوين	0.0001			-	-	-
قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج	الإيتراكونازول	0.0003			-	-	-

9- دراسة تبدل درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ:

يبين الجدول رقم (12) والمخطط رقم (14) تبدل درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثي وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب تبدل درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ.

الجدول (13) توزع المرضى حسب درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ

الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	التهاب خفيف	التهاب متوسط	التهاب شديد	X^2	P Value
قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	8 (53.3%)	7 (46.7%)	2.18	0.43
	الإيزوتريتينوين	0	7 (46.7%)	8 (53.3%)		
بعد شهر من بداية العلاج	الإيتراكونازول	14 (93.3%)	1 (6.7%)	0	1.19	0.29
	الإيزوتريتينوين	15 (100%)	0	0		
بعد شهرين من بداية العلاج	الإيتراكونازول	15 (100%)	0	0	–	–
	الإيزوتريتينوين	15 (100%)	0	0		
بعد 3 أشهر من بداية العلاج	الإيتراكونازول	15 (100%)	0	0	–	–
	الإيزوتريتينوين	15 (100%)	0	0		
بعد شهر من نهاية العلاج	الإيتراكونازول	15 (100%)	0	0	–	–
	الإيزوتريتينوين	15 (100%)	0	0		



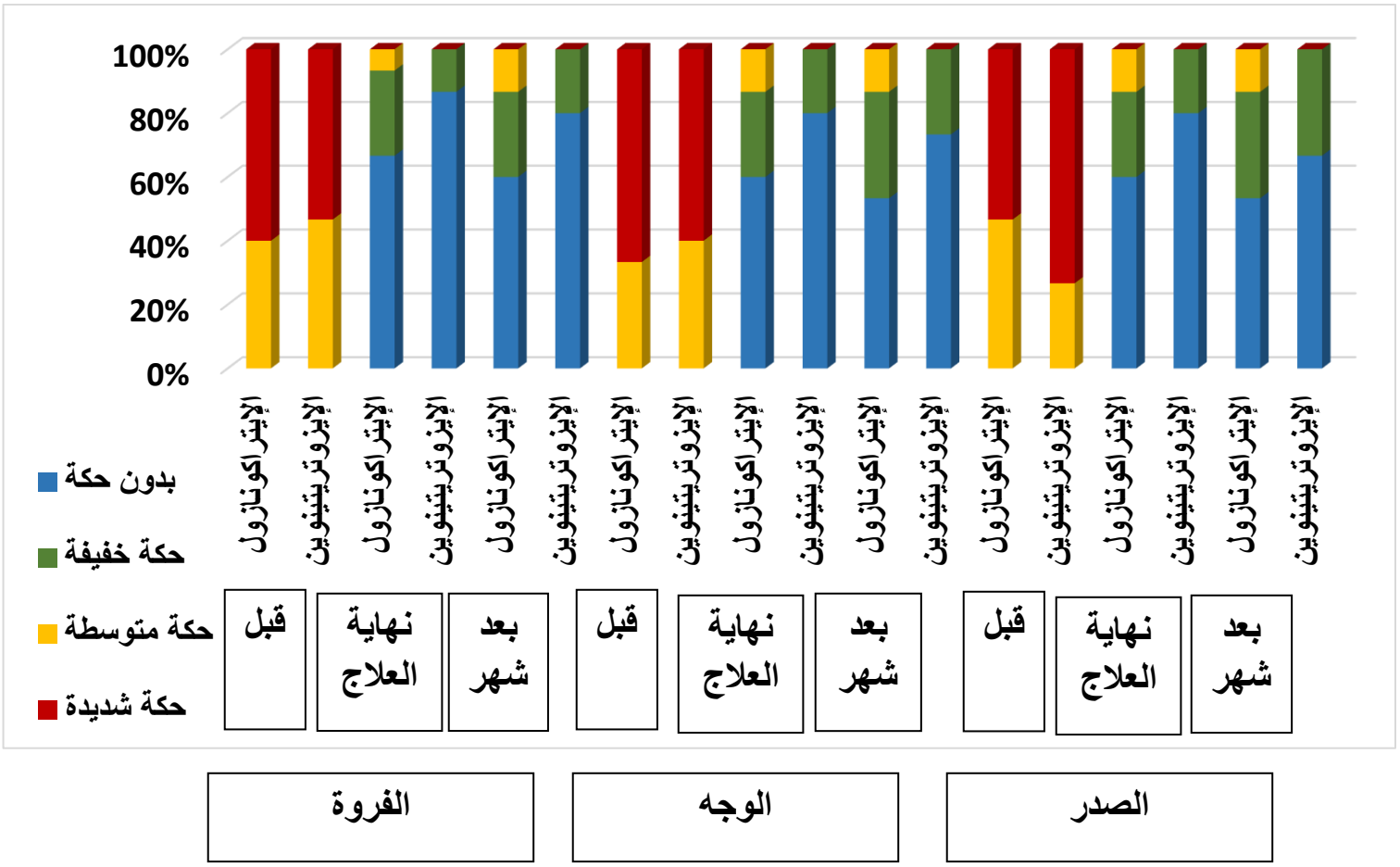
المخطط البياني (13) توزع المرضى حسب درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثي

10- دراسة تبدلات الحكة:

يبين الجدول رقم (13) والمخطط رقم (14) تبدلات الحكة وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value < 0.05 بعد نهاية العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة للعلاج من حيث الحكة بين مجموعتي الدراسة لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك في المناطق الثلاثة المدروسة (الفروة، الوجه والجذع) بعد نهاية العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

الجدول (14) توزع المرضى حسب تبدلات الحكة

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	لا حكة	حكة خفيفة	حكة متوسطة	حكة شديدة	X^2	P Value
الفروة	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	6	9	1.19	0.43
		الإيزوتريتينوين	0	0	7	8		
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	10	4	1	0	12.52	0.028
		الإيزوتريتينوين	13	2	0	0		
	بعد شهر من النهاية	الإيتراكونازول	9	4	2	0	13.18	0.019
		الإيزوتريتينوين	12	3	0	0		
الوجه	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	5	10	3.72	0.65
		الإيزوتريتينوين	0	0	6	9		
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	9	4	2	0	12.29	0.048
		الإيزوتريتينوين	12	3	0	0		
	بعد شهر من النهاية	الإيتراكونازول	8	5	2	0	12.44	0.031
		الإيزوتريتينوين	11	4	0	0		
الصدر	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	7	8	3.11	0.27
		الإيزوتريتينوين	0	0	4	11		
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	9	4	2	0	11.89	0.011
		الإيزوتريتينوين	12	3	0	0		
	بعد شهر من النهاية	الإيتراكونازول	8	5	2	0	12.41	0.029
		الإيزوتريتينوين	10	5	0	0		



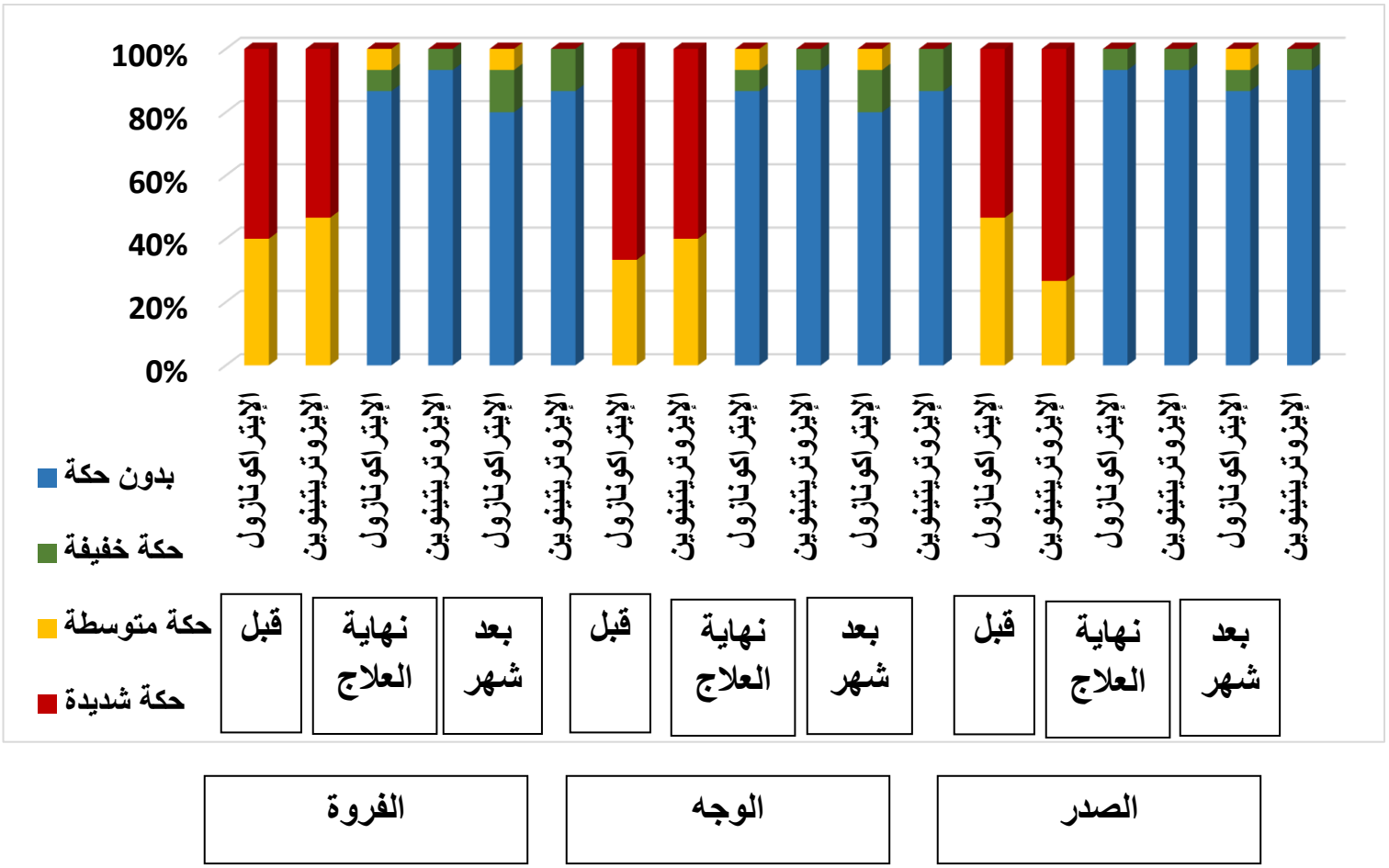
المخطط البياني (14) توزع المرضى حسب تبدلات الحكة

11- دراسة تبدلات الحرقة:

يبين الجدول رقم (14) والمخطط رقم (15) تبدلات الحرقة وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value > 0.05 بعد نهاية العلاج وبعد شهر من انتهاء العلاج، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة للعلاج من حيث الحرقة بين مجموعتي الدراسة وذلك في المناطق الثلاثة المدروسة (الفروة، الوجه والجذع).

الجدول (15) توزع المرضى حسب تبدلات الحرقة

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	لا حرقة	حرقة خفيفة	حرقة متوسطة	حرقة شديدة	X^2	P Value
الفروة	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	6	9	1.19	0.43
		الإيزوتريتينوين	0	0	7	8		
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	13	1	1	0	1.04	0.59
		الإيزوتريتينوين	14	1	0	0		
	بعد شهر من النهاية	الإيتراكونازول	12	2	1	0	0.37	0.54
		الإيزوتريتينوين	13	2	0	0		
الوجه	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	5	10	3.72	0.65
		الإيزوتريتينوين	0	0	6	9		
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	13	1	1	0	1.04	0.59
		الإيزوتريتينوين	14	1	0	0		
	بعد شهر من النهاية	الإيتراكونازول	12	2	1	0	0.37	0.54
		الإيزوتريتينوين	13	2	0	0		
الصدر	قبل المعالجة	الإيتراكونازول	0	0	7	8	3.11	0.27
		الإيزوتريتينوين	0	0	4	11		
	نهاية العلاج	الإيتراكونازول	14	1	0	0	0	1
		الإيزوتريتينوين	14	1	0	0		
	بعد شهر من النهاية	الإيتراكونازول	13	1	1	0	0.37	0.54
		الإيزوتريتينوين	14	1	0	0		



المخطط البياني (15) توزع المرضى حسب تبدلات الحرقة

ثالثاً: دراسة التأثيرات الجانبية:

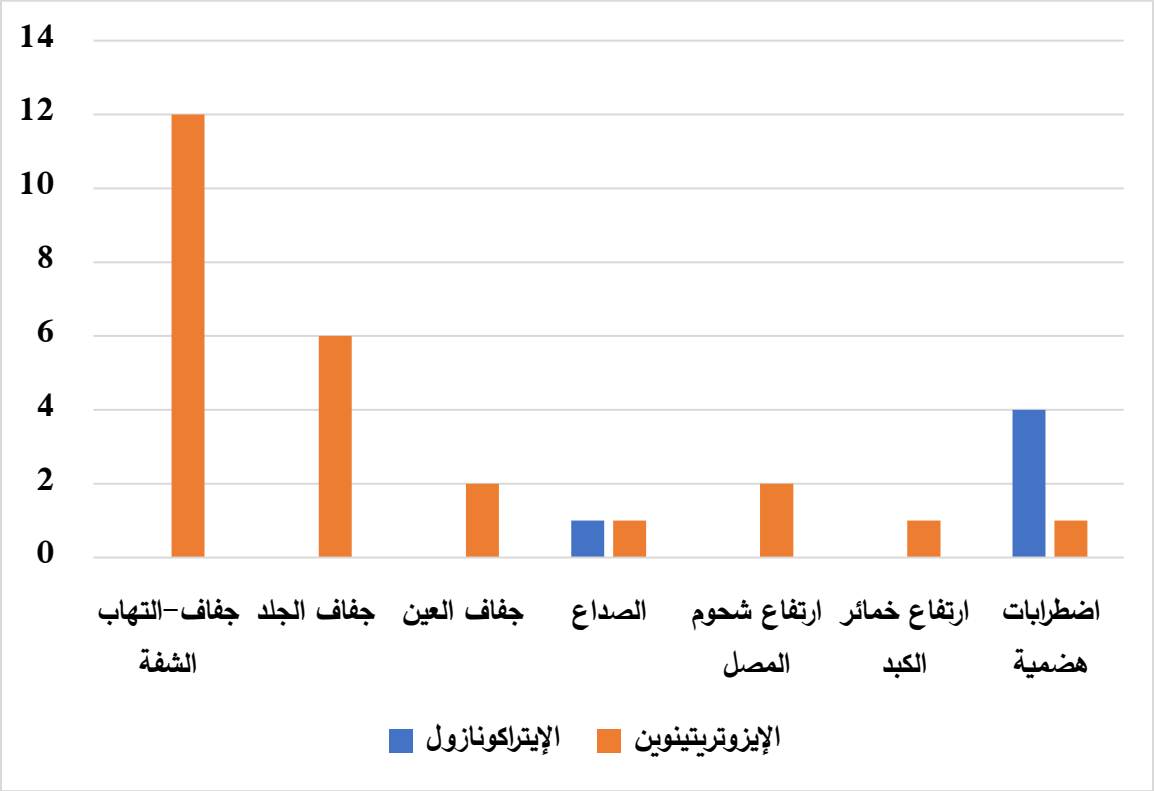
كانت التأثيرات الجانبية خفيفة، ولم تستدعي إيقاف العلاج عند أي مريض. تم علاج جفاف الشفة والجلد باستخدام المطريات، وتم علاج جفاف العين باستخدام القطرات المرطبة.

عند إجراء اختبار Chi-squared كانت قيمة P value < 0.05 عند مقارنة جفاف والتهاب الشفة وجفاف الجلد والاضطرابات الهضمية وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع التأثيرات الجانبية لصالح الإيزوتريتينوئين بالنسبة لأعراض التهاب الشفة وجفاف الجلد، ولصالح الإيتراكونازول بالنسبة للاضطرابات الهضمية.

بينما كانت قيمة P value > 0.05 عند مقارنة جفاف العين وارتفاع خمائر الكبد وارتفاع شحوم المصل والصداع وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة لهذه الأعراض.

الجدول (16) التأثيرات الجانبية

	الإيتراكونازول	الإيزوتريتينوين	Chi-Squared	P Value
N	15	15	-	-
جفاف-التهاب الشفة	0	12 (80%)	24.913	0.00001
جفاف الجلد	0	6 (40%)	16.317	0.0003
جفاف العين	0	2 (13.3%)	1.841	0.092
الصداع	1 (6.7%)	1 (6.7%)	-	-
ارتفاع شحوم المصل	0	2 (13.3%)	1.841	0.092
ارتفاع خمائر الكبد	0	1 (6.7%)	0.916	0.314
اضطرابات هضمية	4 (26.7%)	0	11.819	0.021



المخطط البياني (16) التأثيرات الجانبية

رابعاً: دراسة النكس بعد 3 شهور حسب منطقة الإصابة:

يبين الجدول رقم (16) النكس حسب منطقة الإصابة، وكانت القيم كالتالي:

نكس المرض بمنطقة الفروة بعد 3 شهور:

- **الإيتراكونازول:** حدث النكس عند 3 مرضى (20%)
- **الإيزوتريتينوين:** حدث النكس عند مريضين (13.3%)

نكس المرض بمنطقة الوجه بعد 3 شهور:

- **الإيتراكونازول:** حدث النكس عند مريضين (13.3%)
- **الإيزوتريتينوين:** حدث النكس عند مريض (6.7%)

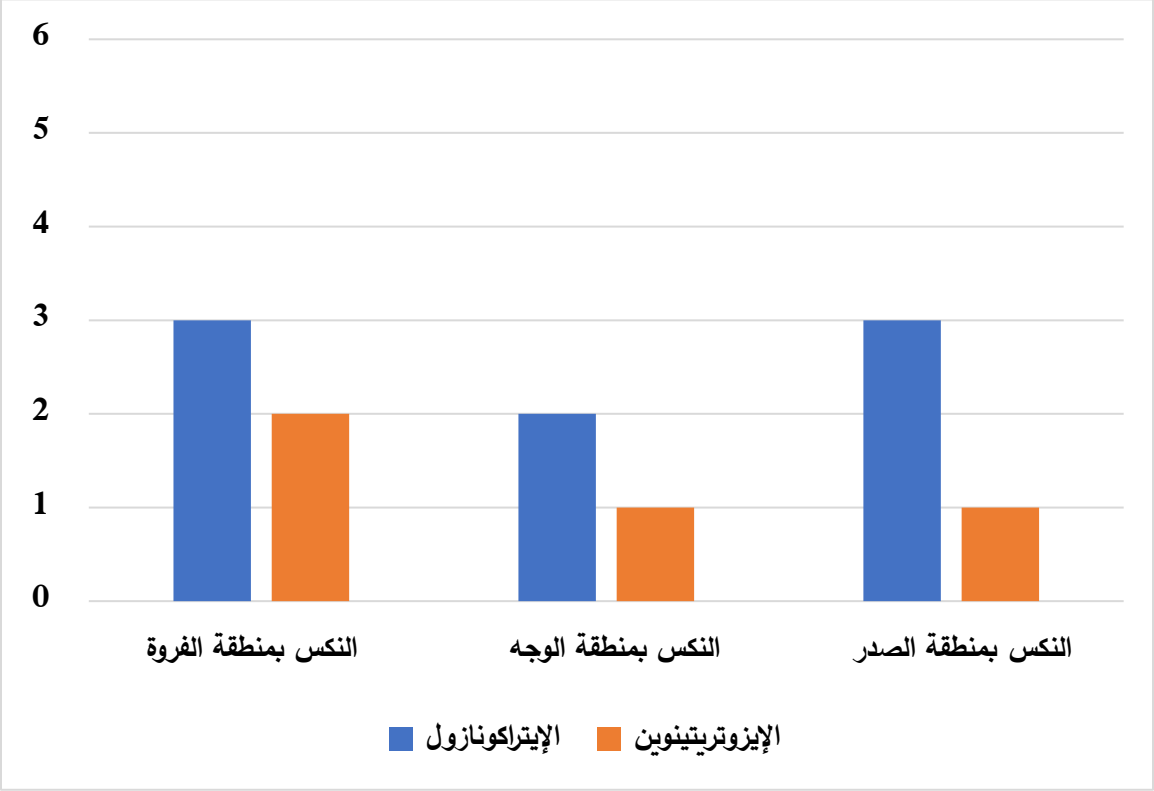
نكس المرض بمنطقة الصدر بعد 3 شهور:

- **الإيتراكونازول:** حدث النكس عند 3 مرضى (20%)
- **الإيزوتريتينوين:** حدث النكس عند مريض (6.7%)

عند إجراء اختبار كاي مربع لمقارنة النكس بين المجموعتين كانت قيمة P Value > 0.05 في كل مناطق الإصابة، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في النكس حسب بين المجموعتين في كل مناطق الإصابة.

الجدول (17) توزع المرضى حسب النكس في كل منطقة إصابة

الآفة	المجموعة	عدد المرضى	النسبة المئوية	Chi-Squared	P Value
النكس بمنطقة الفروة	الإيتراكونازول	3	20%	0.842	0.239
	الإيزوتريتينوين	2	13.3%		
النكس بمنطقة الوجه	الإيتراكونازول	2	13.3%	0.918	0.314
	الإيزوتريتينوين	1	6.7%		
النكس بمنطقة الصدر	الإيتراكونازول	3	20%	1.428	0.091
	الإيزوتريتينوين	1	6.7%		



المخطط البياني (17) توزع المرضى حسب النكس في كل منطقة إصابة

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

شملت الدراسة الإحصائية 39 مريض، تم توزيعهم عشوائياً إلى مجموعتين، بحيث (المجموعة الأولى 20 مريض) و(المجموعة الثانية 19 مريض)، تم استبعاد 9 مرضى (5 مرضى من المجموعة الأولى و4 مرضى من المجموعة الثانية) وذلك بسبب تعذّر المتابعة مع المرضى وعدم التزامهم بالعلاج، فأصبح حجم العينة النهائية 30 مريض (15 مريض لكل مجموعة).

المجموعة الأولى (يحملون أرقام فردية): تلقّت العلاج بالإيتراكونازول الفموي 200 ملغ مرة يومياً لمدة أسبوع (وهو الأسبوع الأول من الشهر الأول) ، ثم 200 ملغ يومياً (لأول يومين فقط من الشهرين الثاني والثالث).

المجموعة الثانية (يحملون أرقام زوجية): تلقّت العلاج بالإيزوتريتينوئين الفموي بجرعة 20 ملغ باليوم (وذلك يومين فقط بالأسبوع) لمدة ثلاثة أشهر متتالية.

- تم تقييم شدة التهاب الجلد المثي لديه عبر مشعر:

SDASI (seborrheic dermatitis area severity index) [326]

قمنا بمتابعة المرضى بزيارات دورية (بعد شهر، بعد شهرين وبعد 3 أشهر من بدء العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة) وبعد ثلاثة أشهر من انتهاء العلاج لتقييم النكس.

شملت العينة 17 ذكراً (56.7%) و13 أنثى (43.3%) وعند المقارنة بين المجموعتين كانت قيمة P Value= 0.312 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب الجنس.

كان **متوسط العمر** في العينة 33.6 سنة وتراوحت القيم بين 19 – 57 سنة، وكانت قيمة P Value = 0.627 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب العمر.

كان **<u>متوسط مدة الإصابة</u>** قبل العلاج 22.6 شهر، وتراوحت القيم بين 6 – 32 شهر، وكانت قيمة P Value = 0.872 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب مدة الإصابة.

عند دراسة الاستجابة للعلاج من حيث الحمامى والحطاطات والوسوف ومساحة الإصابة:

كانت قيمة P Value < 0.05 بعد نهاية العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في الاستجابة للعلاج من حيث الحمامى والحطاطات والوسوف ومساحة الإصابة بين مجموعتي الدراسة لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك في المناطق الثلاثة المدروسة (الفروة، الوجه والجذع)، خلال فترة العلاج (بعد شهر وبعد شهرين وبعد ثلاثة أشهر) وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

عند دراسة شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الفروة والوجه والصدر:

كانت قيمة P Value < 0.05 في جميع المناطق المدروسة، وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة بين المجموعتين من حيث تحسن شدة التهاب الجلد المثيّ في منطقة الفروة والوجه والصدر لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك طوال فترة العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

عند دراسة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ:

كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة بين المجموعتين من حيث تحسن مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك طوال فترة العلاج وبعد شهر من انتهاء المعالجة.

وعند مقارنة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ ضمن المجموعة الواحدة قبل المعالجة وبعد نهاية العلاج كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يعتبر كل من الدوائين فعال في تحسين مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ.

عند دراسة تبدلات الحكة كان هناك فرق هام إحصائياً في الاستجابة للعلاج من حيث الحكة بين مجموعتي الدراسة لصالح الإيزوتريتينوئين وذلك في المناطق الثلاثة المدروسة (الفروة، الوجه والجذع) بعد نهاية العلاج وبعد شهر من

انتهاء المعالجة أما بالنسبة **لتبدلات الحرقة** لم نجد فرق هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة وهذا ما يتوافق مع دراسة Meran et al في العراق عام 2018 [16].

عند دراسة النكس بعد 3 أشهر كانت قيمة P Value > 0.05 في كل مناطق الإصابة، وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في النكس بين المجموعتين في كل مناطق الإصابة.

أظهرت دراستنا فعالية وأمان الإيتراكونازول الفموي في علاج التهاب الجلد المثي لمدة ثلاثة أشهر من العلاج واستمرت الفعالية لمدة شهر من المتابعة بعد العلاج، وهو ما يتوافق مع دراسات أخرى استخدمت الإيتراكونازول الجهازي في علاج التهاب الجلد الدهني بنفس نظام الجرعات الذي استخدمناه –هو تطبيق الإيتراكونازول بجرعة 200ملغ يومياً لمدة أسبوع خلال الشهر الأول من الدراسة ثم 200 ملغ يومياً لأول يومين فقط من كل شهر بالنسبة للأشهر التالية– ولكن العلاج استمر لفترات زمنية مختلفة ففي دراسة **O Kose et al** في تركيا عام 2005 [328] كانت مدة العلاج متوافقة مع دراستنا وهي 3 أشهر، أما في دراسة **Seyedeh Zahra Ghodsi et al** في طهران عام 2015 [329] كانت مدة العلاج 4 أشهر، وفي دراسة **Vahide Baysal et al** في تركيا عام 2003 [326] كانت مدة العلاج 12 شهر.

فيما يتعلق بالإيزوتريتينوين أظهرت نتائجنا انخفاضاً ملحوظاً في مشعر SDASI وشدّة المرض خلال الأشهر الثلاثة من العلاج وبعد شهر من المتابعة، وهو ما يتفق مع دراسة**<Kamamoto et al> [17]** التي أجريت في البرازيل حيث أظهرت أيضاً تحسناً في الأعراض وشدة المرض باستخدام الإيزوتريتينوئين الفموي، ولكن في دراستنا كانت جرعة الإيزوتريتينوئين 20 ملغ مرتين أسبوعياً لمدة 3 أشهر بينما في دراسة **<Kamamoto et al>** كانت جرعة الإيزوتريتينوئين 10 ملغ كل يومين لمدة 6 أشهر.

في دراستنا تفوق الإيزوتريتينوئين الفموي على الإيتراكونازول الفموي من حيث انخفاض قيمة مشعر شدة التهاب الجلد المثي SDASI والاستجابة للعلاج من حيث الحمامى، الحطاطات، الوسوف، مساحة الإصابة والحكة، بينما لم نجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين من حيث تحسن الحرقة وهو ما يتوافق مع دراسة Meran et al [16].

وعند دراسة التأثيرات الجانبية كانت الاختلاطات الهضمية هي الأشيع في مجموعة الإيتراكونازول بنسبة 26.7% ومع ذلك كانت خفيفة ولم تستوجب إيقاف المعالجة وهو ما يتوافق مع دراسة **Seyedeh Zahra Ghodsi et al** [329] ودراسة **Lubna Khondker et al [330].**

بينما كانت التأثيرات الجانبية الأشيع في مجموعة الإيزوتريتينوئين: التهاب الشفاه عند 12 مريضاً بنسبة 80%، وجفاف الجلد عند 6 مرضى بنسبة 40%، والاضطرابات العينية عند مريضين بنسبة 13.3%، والصداع عند مريض بنسبة 6.7%، وارتفاع شحوم المصل عند مريضين بنسبة 13.3%، واضرابات خمائر الكبد عند مريض بنسبة 6.7% وهو ما يتوافق مع دراسة **Kamamoto et al** في البرازيل عام 2016 [17] ولكن بنسب مختلفة حيث كانت التأثيرات الجانبية الأشيع التهاب الشفة بنسبة 100%، جفاف الجلد بنسبة 56% ، الاضطرابات العينية بنسبة 16%، الصداع بنسبة 36%، ارتفاع شحوم المصل بنسبة 60%، ارتفاع خمائر الكبد بنسبة 4% ، كما تم ملاحظة تأثيرات جانبية أخرى في دراسة **Kamamoto et al** لم نلاحظها في دراستنا مثل الآلام المفصلية بنسبة 4% والآلام العضلية بنسبة 8% وتقلبات المزاج بنسبة 4%.

في دراستنا كانت قيمة P value < 0.05 عند مقارنة التهاب الشفة وجفاف الجلد والاضطرابات الهضمية وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في توزع هذه التأثيرات الجانبية بين المجموعتين أما بالنسبة للتأثيرات الجانبية الأخرى لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين المجموعتين.

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالميّة

الدراسة الأولى:

يمكن مقارنة دراستنا مع **دراسة Meran et al** في العراق عام 2018 [16]، وشملت 68 مريضاً مصاباً بالتهاب الجلد المثي. تم تقسيم المرضى لمجموعتين: المجموعة الأولى شملت 31 مريضاً وتم إعطاؤهم إيتراكونازول فموياً، أما المجموعة الثانية فشملت 37 مريضاً وتم إعطاؤهم إيزوتريتينوين فموياً.

كان **متوسط العمر** في دراستنا 33.6 سنة وتراوحت القيم بين 57–19 سنة، وفي دراسة Meran et al كان متوسط العمر 31.26 وتراوحت القيم بين 70–18 سنة.

كانت **نسبة الذكور** في دراستنا 56.7% وفي دراسة Meran et al كانت نسبة الذكور 69.1% ، وفي دراسة Kamamoto et al كانت نسبة الذكور 40%.

بالنسبة **لجرعة العلاج في دراستنا** كانت جرعة الإيتراكونازول الفموي 200 ملغ باليوم لمدة أسبوع بالشهر الأول ثم 200 ملغ أول يومين من الشهر الثاني والشهر الثالث، وجرعة الإيزوتريتينوئين 20 ملغ مرتين أسبوعياً لمدة 3 أشهر، وهي نفس الجرعة المعتمدة في دراسة **<Meran et al>**

في دراستنا كان **مقدار تغير المشعر** في مجموعة الإيتراكونازول بعد شهر 8.8 وبعد شهرين 10.3 وبعد 3 شهور 10.6 وبعد شهر من انتهاء العلاج 10.5. كان مقدار تغير المشعر في مجموعة الإيزوتريتينوين بعد شهر 11.1 وبعد شهرين 12.8 وبعد 3 شهور ١٣.٩ وبعد شهر من انتهاء العلاج 15. وكانت قيمة (P Value = 0.006) بعد شهر و(P Value = 0.005) بعد شهرين و (P Value = 0.004) بعد 3 أشهر و(P Value = 0.0001) بعد شهر من انتهاء المعالجة ، وبالتالي وجدت الدراسة فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة تغير المشعر بين المجموعتين بعد شهر وبعد شهرين وبعد 3 أشهر وبعد شهر من انتهاء العلاج (أي في كل الفترات الزمنية للعلاج).

وفي دراسة Meran et al كان **مقدار تغير المشعر** في مجموعة الإيتراكونازول بعد شهر 9.29 وبعد شهرين 10.35 وبعد 3 شهور 10.06وبعد شهر من انتهاء العلاج 9.45. كان مقدار تغير المشعر في مجموعة الإيزوتريتينوين بعد شهر 11.05 وبعد شهرين 14.95 وبعد 3 شهور 16.14 وبعد شهر من انتهاء العلاج 16.95، وكانت قيمة (P Value = 0.017) بعد شهر و(P Value = 0.007) بعد شهرين و (P Value = 0.001) بعد 3 أشهر و(P Value<0.001) بعد شهر من انتهاء المعالجة ، وبالتالي وجدت الدراسة فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة تغير المشعر بين المجموعتين بعد شهرين وبعد 3 أشهر وبعد شهر من انتهاء العلاج، بينما لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين عند مقارنة التحسن بعد شهر من بدء العلاج.

كانت **نسبة غياب الحكة** في دراستنا مجموعة الإيتراكونازول بالفروة 66.7% وبالوجه 60% وبالصدر 60%، وفي مجموعة الإيزوتريتينوين بالفروة 86.7% وبالوجه 80% وبالصدر 80% مع فرق هام إحصائياً بين المجموعتين.

وفي دراسة Meran et al كانت نسبة غياب الحكة في مجموعة الإيتراكونازول19.4% وفي مجموعة الإيزوتريتينوين54.1% مع فرق هام إحصائياً بين المجموعتين.

كانت **نسبة غياب الحرقة** في دراستنا في مجموعة الإيتراكونازول بالفروة 87.7% وبالوجه 86.7% وبالصدر 93.3% ، وفي مجموعة الإيزوتريتينوين بالفروة93.3% وبالوجه 86.7% وبالصدر 93.3% بدون فرق هام إحصائياً بين المجموعتين. وفي دراسة Meran et al كانت نسبة غياب الحرقة في مجموعة الإيتراكونازول90.3% وفي مجموعة الإيزوتريتينوين94.6% بدون فرق هام إحصائياً بين المجموعتين.

في دراسة Meran et al لم يتم تقييم النكس بعد انتهاء العلاج أما في دراستنا تم تقييم النكس بعد 3 أشهر من العلاج ولا يوجد فرق هام إحصائي بين المجموعتين من حيث النكس.

في دراستنا تمت متابعة التأثيرات الجانبية خلال فترة العلاج والمقارنة بين المجموعتين بينما لم يتم دراسة التأثيرات الجانبية في دراسة **Meran et al**.

الجدول (18) المقارنة مع دراسة Meran et al

		دراستنا	Meran et al
صفات العينة	**المكان**	سوريا	العراق
	الزمان	2024	2017
	العينة	30	68
	متوسط العمر	23.6	31.26
	نسبة الذكور	56.7٪	69.1٪
المجموعات		المجموعة الأولى شملت 15 مريضاً وتم إعطاؤهم إيتراكونازول فموياً أما المجموعة الثانية فشملت 15 مريضاً وتم إعطاؤهم إيزوتريتينوين فموياً.	المجموعة الأولى شملت 31 مريضاً وتم إعطاؤهم إيتراكونازول فموياً أما المجموعة الثانية فشملت 37 مريضاً وتم إعطاؤهم إيزوتريتينوين فموياً.
جرعة العلاج		متماثلة في الدراستين بحيث جرعة الإيتراكونازول الفموي ٢٠٠ ملغ باليوم لمدة أسبوع بالشهر الأول ثم ٢٠٠ ملغ أول يومين من الشهر الثاني والشهر الثالث وجرعة الإيزوتريتينوئين ٢٠ ملغ مرتين أسبوعياً لمدة ٣ أشهر	
تقييم المرضى والمتابعة		قبل بدء العلاج، بعد شهر وبعد شهرين وبعد ثلاثة أشهر من المعالجة، وبعد شهر من انتهاء العلاج، وبعد 3 أشهر من انتهاء العلاج لتقييم النكس	قبل بدء العلاج، بعد شهر وبعد شهرين وبعد ثلاثة أشهر من المعالجة، وبعد شهر من انتهاء العلاج
الفرق بين المجموعتين من حيث مشعر التهاب الجلد المثي		فرق هام إحصائياً بين المجموعتين بعد شهر وبعد شهرين وبعد 3 أشهر وبعد شهر من انتهاء العلاج (أي في كل الفترات الزمنية للعلاج).	فرق هام إحصائياً بعد شهرين وبعد 3 أشهر وبعد شهر من انتهاء العلاج، بينما لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين عند مقارنة التحسن بعد شهر من بدء العلاج.
الفرق بين المجموعتين من حيث الحكة		فرق هام إحصائياً لصالح الإيزوتريتينوئين	فرق هام إحصائياً لصالح الإيزوتريتينوئين
الفرق بين المجموعتين من حيث الحرقة		فرق غير هام إحصائياً	فرق غير هام إحصائياً

النكس	تم تقييم النكس بعد ٣ أشهر من العلاج ولا يوجد فرق هام إحصائي بين المجموعتين من حيث النكس	لم يتم تقييم النكس بعد انتهاء العلاج
التأثيرات الجانبية	**في دراستنا** تمت متابعة التأثيرات الجانبية خلال فترة العلاج والمقارنة بين المجموعتين	بينما لم يتم دراسة التأثيرات الجانبية في دراسة **Meran et al**.

الدراسة الثانية:

كما يمكن المقارنة مع دراسة **Kamamoto et al** في البرازيل عام 2016 [17] وشملت 49 مريضاً مصاباً بالتهاب الجلد المثي. تم تقسيم المرضى لمجموعتين: المجموعة الأولى شملت 28 مريضاً وتم إعطاؤهم إيزوتريتينوين فموياً والمجموعة الثانية شملت 21 مريضاً وتلقى المرضى فيها علاجاً موضعياً مضاداً للزهم.

بالنسبة **لجرعة العلاج في دراستنا** كانت جرعة الإيتراكونازول الفموي 200 ملغ باليوم لمدة أسبوع بالشهر الأول ثم 200 ملغ أول يومين من الشهر الثاني والشهر الثالث، وجرعة الإيزوتريتينوئين 20 ملغ مرتين أسبوعياً لمدة 3 أشهر بينما في دراسة **<Kamamoto et al>** كانت الجرعة في مجموعة الإيزوتريتينوئين 10 ملغ كل يومين لمدة 6 أشهر، ولم يدرس **<Kamamoto et al>** مجموعة الإتراكونازول الفموي واعتمد بدلاً منها مجموعة الشاهد حيث تم إعطاء شامبو لالتهاب الجلد المثي 3 مرات بالأسبوع ويحوي الشامبو (lipo hydroxy acid 0.1%, salicylic acid1.3%, glycacil 0.2%, piroctone olamine1%, lipo amino acid 2%)

كان **متوسط العمر** في دراستنا 33.6 سنة وتراوحت القيم بين 57-19 سنة وفي دراسة Kamamoto et al كان متوسط العمر 28.7 سنة في مجموعة الإيزوتريتينوين.

كانت **نسبة الذكور** في دراستنا 56.7% وفي دراسة Kamamoto et al كانت نسبة الذكور 40%.

وفي دراسة **<Kamamoto et al>** كانت **<u>التأثيرات الجانبية الأشيع</u>** في مجموعة الإيزوتريتينوئين التهاب الشفة بنسبة 100% (P Value = 0.001)، جفاف الجلد بنسبة 56% (P Value = 0.001)، ارتفاع شحوم المصل بنسبة 60%، الصداع بنسبة 36% (P Value = 0.027)، الاضطرابات العينية بنسبة 16%، ارتفاع خمائر الكبد بنسبة 4%، وكانت الفروق هامة إحصائياً بين المجموعتين في توزع بعض الآثار الجانبية وهي التهاب الشفة وجفاف الجلد والصداع أمّا باقي التأثيرات الجانبية كانت بدون فارق هام إحصائياً بين المجموعتين.

كما تم ملاحظة تأثيرات جانبية أخرى في دراسة **<u>Kamamoto et al</u>** لم نلاحظها في دراستنا مثل الآلام المفصلية بنسبة 4% والآلام العضلية بنسبة 8% وتقلبات المزاج بنسبة 4%.

في دراستنا كانت **<u>التأثيرات الجانبية</u>** الأشيع في مجموعة الإيتراكونازول: الاضطرابات الهضمية بنسبة ٢٦.٧٪، والصداع بنسبة ٦.٧٪، وكانت الاختلاطات الأشيع في مجموعة الإيزوتريتينوئين: التهاب الشفة عند بنسبة ٨٠٪، وجفاف الجلد عند بنسبة ٤٠٪، والاضطرابات العينية بنسبة ١٣.٣٪، والصداع بنسبة ٦.٧٪، وارتفاع شحوم المصل بنسبة ١٣.٣٪، واضرابات خمائر الكبد بنسبة ٦.٧٪، وجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين بالنسبة لالتهاب الشفة وجفاف الجلد لصالح الإيزوتريتينوئين وبالنسبة لاضطرابات الهضمية لصالح الإيتراكونازول، أما بالنسبة لباقي التأثيرات الجانبية لم يكن هناك فرق هام إحصائياً بين المجموعتين.

في دراسة <Kamamoto et al> لم يتم تقييم النكس بعد انتهاء العلاج أما في دراستنا تم تقييم النكس بعد 3 أشهر من العلاج ولا يوجد فرق هام إحصائي بين المجموعتين من حيث النكس.

الجدول (18) المقارنة مع دراسة Kamamoto et al

		دراستنا	Kamamoto et al
صفات العينة	**المكان**	سوريا	البرازيل
	الزمان	2024	2016
	العينة	30	49
	متوسط العمر	23.6	28.7
	نسبة الذكور	56.7٪	40%
المجموعات		المجموعة الأولى شملت ١٥ مريضاً وتم إعطاؤهم إيتراكونازول فموياً أما المجموعة الثانية فشملت ١٥ مريضاً وتم إعطاؤهم إيزوتريتينوين.	المجموعة الأولى شملت 28 مريضاً وتم إعطاؤهم إيزوتريتينوين فموياً والمجموعة الثانية شملت 21 مريضاً ولم يدرس Kamamoto et الإيتراكونازول الفموي واعتمد بدلاً منها مجموعة الشاهد حيث تم إعطاؤهم شامبو لالتهاب الجلد المثي.
جرعة ومدة العلاج		إيزوتريتينوين فموياً بجرعة ٢٠ ملغ مرتين أسبوعياً لمدة ٣ أشهر.	إيزوتريتينوين فموياً بجرعة ١٠ ملغ كل يومين لمدة ٦ أشهر
تقييم المرضى والمتابعة		قبل بدء العلاج، بعد شهر وبعد شهرين وبعد ثلاثة أشهر من المعالجة، وبعد شهر من انتهاء العلاج، وبعد ٣ أشهر من انتهاء العلاج لتقييم النكس	قبل بدء العلاج، وبعد ٣ أشهر من العلاج، وبعد ٦ أشهر من العلاج
الفرق بين المجموعتين من حيث مشعر التهاب الجلد المثي		فرق هام إحصائياً بين المجموعتين بعد شهر وبعد شهرين وبعد ٣ أشهر وبعد شهر من انتهاء العلاج (أي في كل الفترات الزمنية للعلاج).	لوحظ بالدراسة انخفاض هام بقيم مشعر شدة التهاب الجلد المثّي في كلا المجموعتين ولكن دون فرق هام إحصائياً ولكن في هذه الدراسة تم تقييم الإفراز الزهمي باستخدام جهاز قياس الزهم حيث لوحظ انخفاض الإفراز الزهمي بشكل كبير في كلتا المجموعتين وذلك بعد 3 و6 أشهر ولكن مع فرق هام إحصائياً حيث كان الإيزوتريتينوئين أكثر فعالية في إنقاص الإفراز الزهمي.
تقييم النكس		تم تقييم النكس بعد ٣ أشهر من العلاج ولا يوجد فرق هام إحصائي بين المجموعتين من حيث النكس	لم يتم تقييم النكس بعد انتهاء العلاج

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدنا أن كلاً من الإيتراكونازول والإيزوتريتينوين كان علاجاً فعالاً وآمناً لالتهاب الجلد المثي المتوسط إلى الشديد، وكان الإيزوتريتينوين أكثر فعالية من الإيتراكونازول، بينما كان الإيتراكونازول أكثر أماناً وأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية، ولكن حتى الإيزوتريتينوئين كان آمناً والتأثيرات الجانبية كانت بسيطة ولم تتطلب إيقاف المعالجة.

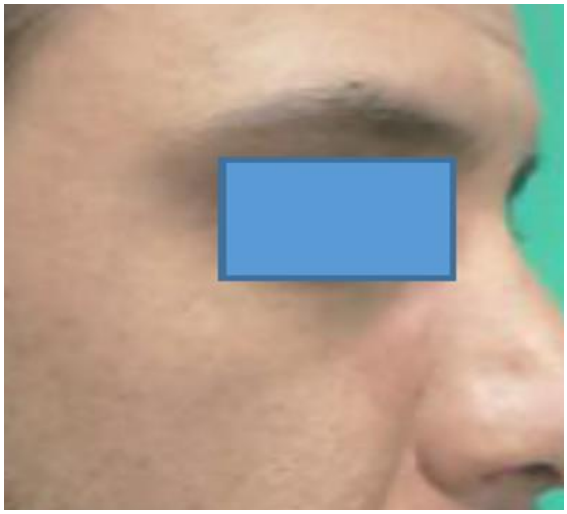
التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- يمكن استخدام الجرعات المنخفضة من الإيزوتريتينوئين كعلاج فعال وآمن في التهاب الجلد المثي المتوسّط إلى شديد الدرجة.
- نوصي بإجراء دراسات تتابع المرضى لفترة أطول، وتستقصي النكس بعد فترة أطول لمدة ستة أشهر بعد انتهاء المعالجة.
- دراسة جدوى استخدام جرعة أسبوعية أصغرية من الإيزوتريتينوئين لفترة أطول بعد انتهاء العلاج لتقليل احتمالية النكس.
- العمل على زيادة مطاوعة المرضى والتزامهم بالمعالجة الطبية من خلال تثقيفهم حول المرض وشرح طبيعته المزمنة الناكسة وأهمية متابعة العلاج كما وصف لهم مع عدم الاستعجال في رؤية النتائج.
- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عينة أوسع من المرضى.
- إجراء دراسة مقارنة على جرعات مختلفة من الإيزوتريتينوئين.

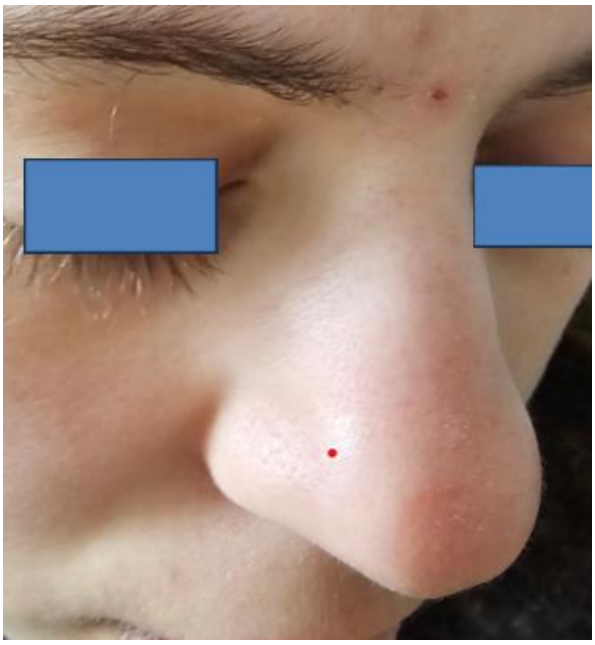
صور بعض المرضى:

الصورة رقم (1): صور لمريض من مجموعة الإيتراكونازول قبل وبعد العلاج

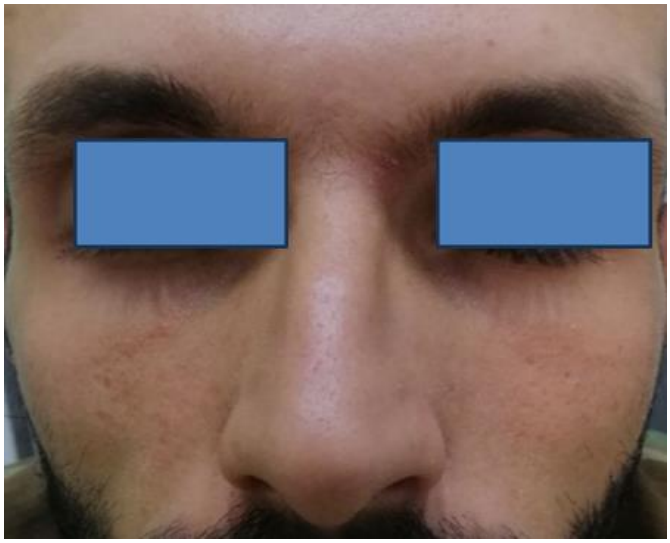


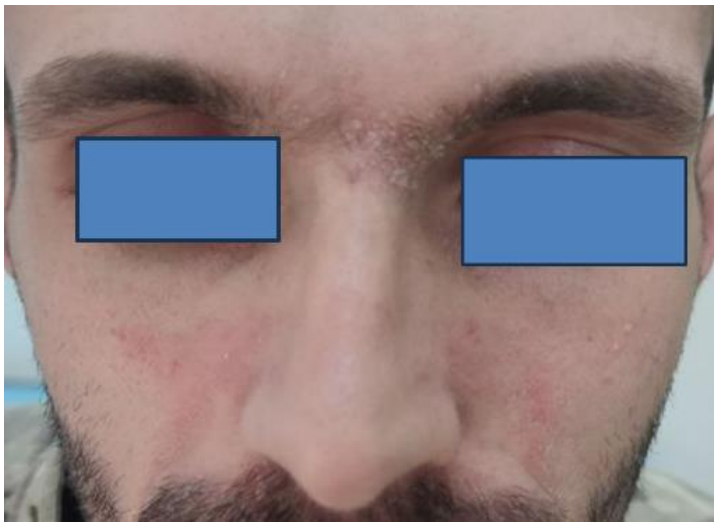
الصورة رقم (2): صور لمريضة من مجموعة الإيتراكونازول قبل وبعد العلاج

الصورة رقم (3): صور لمريضة من مجموعة الإيتراكونازول قبل وبعد العلاج



الصورة رقم (4): صور لمريض من مجموعة الإيزوتريتينوئين قبل وبعد العلاج





الصورة رقم (5): صور لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين قبل وبعد العلاج

الصورة رقم (6): صور لمريضة من مجموعة الإيزوتريتينوئين قبل وبعد العلاج

المراجع:

1. Cheong WK, Yeung CK, Torsekar RG, et al.(2015). **Treatment of seborrhoeic dermatitis in Asia: a consensus guide.** *Skin Appendage Disorders*,1(4):187–196. doi:10.1159/000444682
2. Xu J, Saunders CW, Hu P, et al. (2007). **Dandruff-associated Malassezia genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens**. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104:18730–18735.
3. Schwartz, R. A., Janusz, C. A., & Janniger, C. K. (2006). **Seborrheic dermatitis: an overview**. *American family physician*, *74*(1), 125–130.
4. Zander N, Sommer R, Schafer I et al.(2019). **Epidemiology and dermatological comorbidity of seborrhoeic dermatitis: population-based study in 161 269 employees**. *Br J Dermatol*,181:743–8.
5. Borda LJ, Wikramanayake TC. (2015). **Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review**. *J Clin Investig Dermatol*,3(2). doi:10.13188/2373-1044.1000019
6. Gupta AK, Bluhm R. **Seborrheic dermatitis**. (2004). *J EurAcad Dermatol Venereol*, 18(1):13–26.
7. Dall'Oglio, F., Nasca, M. R., Gerbino, C.,et al. (2022). **An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis**. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 15, 1537–1548.
8. Das J, Majumdar M, Chakraborty U,et al. (2011). **Oral itraconazole for the treatment of severe seborrhoeic dermatitis. Indian**. *J Dermatol*, 56(5):515–516.
9. Trznadel-Grodzka E, Błaszkowski M, Rotsztejn H. (2012). **Investigations of seborrheic dermatitis**. *Part II. Influence of itraconazole on the clinical condition*

and the level of selected cytokines in seborrheic dermatitis. Dosw (Online), 14(66):848-854.

10. Shemer A, Kaplan B, Nathansohn N,et al. (2008). **Treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study**. *Isr Med Assoc J*, 10(6):417-418.
11. Ghodsi SZ, Abbas Z, Abedeni R.(2015). **Efficacy of oral itraconazole in the treatment and relapse prevention of moderate to severe seborrheic dermatitis: a randomized, placebo-controlled trial.** *Am J Clin Dermatol*, 16(5):431-437.
12. Chu S, Michelle L, Ekelem C, et al. (2021). **Oral isotretinoin for the treatment of dermatologic conditions other than acne: a systematic review and discussion of future directions**. *Arch Dermatol Res*, 313(6):391-430.
13. Orfanos CE, Zouboulis CC, Almond-Roesler B, et al. (1997). **Current use and future potential role of retinoids in dermatology**. *Drugs*, 53(3):358-88.
14. Boer J, van Gemert MJ. (1999). **Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa**. *J AM Acad Dermatol,* 40(1):73-6.
15. Grønhøj Larsen F1, Jakobsen P, Grønhøj Larsen C. (2009). **The metabolism and pharmacokinetics of isotretinoin in patients with acne and rosacea are not influenced by ethanol**. *Br J Dermatol*, 161(3):664-70.
16. Meran, A. D., & Saeed, M. Y. (2018). **Efficacy and safety of low dose oral isotretinoin in comparison with oral itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis among patients attending Erbil dermatology teaching center in Erbil City**. *Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci),* 22(3), 420-426
17. de Souza Leão Kamamoto, C., Sanudo, A., Hassun, et al,. (2017). **Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic**

dermatitis: a randomized comparative trial. *International journal of dermatology,* 56(1), 80–85.

18. Paulino L. C. (2017). **New perspectives on dandruff and seborrheic dermatitis: lessons we learned from bacterial and fungal skin microbiota.** *European journal of dermatology : EJD*, *27*(S1), 4–7. https://doi.org/10.1684/ejd.2017.3038

19. Manuel, F., & Ranganathan, S. (2011). **A new postulate on two stages of dandruff: a clinical perspective**. *International journal of trichology*, *3*(1), 3–6. https://doi.org/10.4103/0974-7753.82117

20. Unna PG. (1897). **Das seborrhoischeEkzem**. *MonatsschrPrakt Dermatol*, 6:827–846.

21. Shuster S. (1984). **The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents**. *Br J Dermatol*, 111:235–242.

22. Faergemann J. (2000). **Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor**. *Am J Clin Dermatol*, 1:75–80.

23. Palamaras I, Kyriakis KP, Stavrianeas NG. (2012). **Seborrhoeic dermatitis: lifetime detection rates**. *J EurAcad Dermatol Venereol*, 26:524–6.

24. SandersMGH,Pardo LM, FrancoOH, et al. (2018). **Prevalence and determinants of seborrhoeic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study**. *Br J Dermatol* , 178:148–53.

25. BreunigJde A, de Almeida HL Jr, Duquia RP et al.(2012). **Scalp seborrhoeic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents**. *Int J Dermatol* ,51:46–9.

26. Turner GA, HoptroffM, Harding CR. (2012). **Stratum corneum dysfunction in dandruff**. *Int J Cosmet Sci* ,34:298–306.

27. Foley P, Zuo Y, Plunkett A, Merlin K, Marks R. (2003). **The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia;**

seborrhoeic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap). *Arch Dermatol* , 139:318–22.

28. Brar BK, Brar SK, Karu R, et al. (2019). **Hair and scalp disorders in children below 2 years: an unremarked sphere.** *Int J Trichology*, 11:207–12.

29. Forrestel AK, Kovarik AL, Mosma A et al. (2016). **Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis – a case series**. *Int J STD AIDS*, 27:1342–5.

30. Lally A, Casabonne D, Newton R,Wojnarowska F. (2010). **Seborrhoeic dermatitis among Oxford renal transplant recipients.** *J EurAcad Dermatol Venereol*, 24:561–4.

31. Ozcan D, Seckin D, Ada S, Haberal M. (2013). **Mucocutaneous disorders in renal transplant recipients receiving sirolimus-based immunosuppressive therapy: a prospective, case-control study.** *Clin Transplant* ,27:742–8.

32. Dessinioti, C., & Katsambas, A. (2013). **Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies**. *Clinics in dermatology*, *31*(4), 343–351.

33. Karakadze, M. A., Hirt, P. A., & Wikramanayake, T. C. (2018). **The genetic basis of seborrhoeic dermatitis: a review**. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *32*(4), 529–536. https://doi.org/10.1111/jdv.14704

34. Binder RL, Jonelis FJ. (1983). **Seborrhoeic dermatitis in neuroleptic induced Parkinsonism**. *Arch Dermatol* , 119:473–5.

35. Han ZA, Choi JY, Ko YJ. (2015). **Dermatological problems following spinal cord injury in Korean patients**. *J Spinal Cord Med*, 38:63–7.

36. Ercis M, Balci S, Atakan N. (1996). **Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit.** *Clin Genet*, 50:317–20.

37. Gaitanis, G., Magiatis, P., Hantschke, M., et al. (2012). **The Malassezia genus in skin and systemic diseases**. *Clinical microbiology reviews*, *25*(1), 106–141.

38. Ro, B. I., & Dawson, T. L. (2005). **The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff**. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings*, *10*(3), 194–197. https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2005.10104.x

39. S. Y. Kim, S. H. Kim, S. N. Kim, A. Et al.(2016), **Mycoses** , 59, 274.

40. Thiboutot, D., Jabara, S., McAllister, J. M., et al. (2003). **Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1)**. *The Journal of investigative dermatology*, *120*(6), 905–914.

41. Wróbel, A., Seltmann, H., Fimmel, S., et al. (2003). **Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes**. *The Journal of investigative dermatology*, *120*(2), 175–181.

42. Shuster S. (1984). **The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents**. *The British journal of dermatology*, *111*(2), 235–242.

43. DeAngelis, Y. M., Saunders, C. W., Johnstone, K. R., et al. (2007). **Isolation and expression of a Malassezia globosa lipase gene, LIP1**. *The Journal of investigative dermatology*, *127*(9), 2138–2146.

44. Plotkin, L. I., Squiquera, L., Mathov, I., et al. (1996). **Characterization of the lipase activity of Malassezia furfur**. *Journal of medical and veterinary mycology : bi-monthly publication of the International Society for Human and Animal Mycology*, *34*(1), 43–48.

45. Barac, A., Pekmezovic, M., Milobratovic, D., et al. (2015). **Presence, species distribution, and density of Malassezia yeast in patients with seborrhoeic**

dermatitis – a community-based case-control study and review of literature. *Mycoses*, *58*(2), 69–75.

46. Schwartz, J. R., Messenger, A. G., Tosti, A., et al.(2013). **A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis – towards a more precise definition of scalp health**. *Acta dermato-venereologica*, *93*(2), 131–137.
47. Pedrosa, A. F., Lisboa, C., & Gonçalves Rodrigues, A. (2014). **Malassezia infections: a medical conundrum**. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *71*(1), 170–176.
48. Kistowska, M., Fenini, G., Jankovic, D., et al. (2014). **Malassezia yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signalling**. *Experimental dermatology*, 23(12), 884–889.
49. Clark, G. W., Pope, S. M., & Jaboori, K. A. (2015). **Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis**. *American family physician*, *91*(3), 185–190.
50. Naldi, L., & Rebora, A. (2009). **Clinical practice. Seborrheic dermatitis**. *The New England journal of medicine*, *360*(4), 387–396. https://doi.org/10.1056/NEJMcp0806464
51. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S,et al. (2020). **An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis**. *Exp Dermatol,* 29: 481–489.
52. Hay R. J. (2011). **Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview**. *The British journal of dermatology*, *165 Suppl 2*, 2–8.
53. Riahi, R. R., & Cohen, P. R. (2017). **Dasatinib-induced Seborrheic Dermatitis-like Eruption**. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, *10*(7), 23–27.
54. Kim, D. H., Oh, D. Y., Park, K. H., et al. (2017). **Infiltration of Solution-Processable Solid Electrolytes into Conventional Li-Ion-Battery Electrodes for All-Solid-State Li-Ion Batteries**. *Nano letters*, *17*(5),3013–3020. https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b00330

55. Tanaka A, Cho O, Saita C, Saito M, Tsuboi R, Sugita T. (2016). **Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis**. *Microbiol Immunol*, 60:521–6.

56. LinQ, Panchamukhi A, Li P et al. (2021). **Malassezia and Staphylococcus dominate scalp microbiome for seborrheic dermatitis**. *Bioprocess Biosyst Eng* ,44:965–75.

57. Leeming, J. P., Notman, F. H., & Holland, K. T. (1989). **The distribution and ecology of Malassezia furfur and cutaneous bacteria on human skin**. *The Journal of applied bacteriology*, *67*(1), 47–52. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1989.tb04953.x

58. Malassez L. (1874). **Note sur le champignon du pityriasis simple**. *Arch Physiol*;1:451–9.

59. Shuster S. (1984). **The aetiology of dandruff and themode of action of therapeutic agents**. *Br J Dermatol* ,;111:235–42.

60. Hay R. (2011). **Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview.** *Br J Dermatol*;165(Suppl. 2):2–8.

61. LeibundGut-Landmann S, Dawson TL Jr.(2021). **Malassezia: a skin commensal yeast impacting both health and disease.** *Front Cell Infect Microbiol*, 11:659219.

62. Wikramanayake TC, Borda LJ, MitevaM, Paus R. (2019). **Seborrheic dermatitis – looking beyond Malassezia**. *Exp Dermatol*, 28:991–1001.

63. Ianiri G, Averette AAF, Kingsbury JM, Heitman J, Idnurm A. (2016). **Gene function analysis in the ubiquitous human commensal and pathogen Malassezia genus**. *mBio*, 7:e01853–16

64. Hort, W., & Mayser, P. (2011). **Malassezia virulence determinants**. *Current opinion in infectious diseases*, *24*(2), 100–105. https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328342f787

65. Vlachos, C.h, Gaitanis, G., Alexopoulos, E. C., et al. (2013). **Phospholipase activity after β-endorphin exposure discriminates Malassezia strains isolated from healthy and seborrhoeic dermatitis skin**. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *27*(12), 1575–1578.

66. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S,et al. (2020). **An update on themicrobiology, immunology and genetics of seborrhoeic dermatitis**. *Experimental Dermatology* ,29:481–9.

67. Christopher E. M. Griffiths, Jonathan Barker, Tanya O. Bleiker,et al.(2024). **Seborrhoeic Dermatitis. Rook's Textbook of Dermatology 10th Edition**, Chapter 40.UK. 1-10.

68. Vijay Chandara SH, Srinivas R, Dawson TL, Common JE. (2021). **Cutaneous Malassezia: commensal, pathogen or protector?** *Front Cell Infect Microbiol*, 10:Article 614446.

69. Jo JH, Kennedy EA, Kong HH. (2017). **Topographical and physiological differences of the skin mycobiome in health and disease**. *Virulence*;8:324–33.

70. Nagas R, Hagano H, Okishima D, et al. (2012). **Transmission of the major skin microbiota,Malassezia, from mother to neonate**. *Pediatr Int*, 54:350–5.

71. Jo JH, Deming C, Kennedy EA, Conlan S et al. (2016). **Diverse human skin fungal communities in children converge in adulthood**. *J Invest Dermatol*, 136:2356–63.

72. Sugita, T., Suzuki, M., Goto, S., Nishikawa, A., et al. (2010). **Quantitative analysis of the cutaneous Malassezia microbiota in 770 healthy Japanese by age and gender using a real-time PCR assay**. *Medical mycology*, *48*(2), 229–233.

73. ajima, M., Sugita, T., Nishikawa, A., et al. (2008). **Molecular analysis of Malassezia microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with**

other diseases and healthy subjects. *The Journal of investigative dermatology*, *128*(2), 345–351.

74. Gupta, A. K., Kohli, Y., Summerbell, R. C., et al. (2001). **Quantitative culture of Malassezia species from different body sites of individuals with or without dermatoses**. *Medical mycology*, *39*(3), 243–251.

75. Gaitanis, G., Velegraki, A., Alexopoulos, E. C., et al. (2006). **Distribution of Malassezia species in pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate M. globosa**. *The British journal of dermatology*, *154*(5), 854–859.

76. Gupta, A. K., Kohli, Y., Summerbell, R. C., et al. (2001). **Quantitative culture of Malassezia species from different body sites of individuals with or without dermatoses**. *Medical mycology*, *39*(3), 243–251.

77. Hedayati, M. T., Hajheydari, Z., Hajjar, F., et al. (2010). **Identification of Malassezia species isolated from Iranian seborrhoeic dermatitis patients**. *European review for medical and pharmacological sciences*, *14*(1), 63–68.

78. B. H. Oh, Y. C. Song, Y. W. Lee, et al. (2009). *Dermatol*, 21(4), 352.

79. Tarazooie, B., Kordbacheh, P., Zaini, F., et al (2004). **Study of the distribution of Malassezia species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran**. *BMC dermatology*, *4*, 5.

80. Prohic, A., Jovovic, T., Krupalija, M. and Kuskunovic, S. (2016) **Malassezia Species in Healthy Skin and in Dermatological Conditions**. *International Journal of Dermatology*, 55, 494–504.

81. Y. W. Lee, S. M. Yim, S. H. Lim, et al. (2006). **Quantitative investigation on the distribution of Malassezia species on healthy human skin in Korea**. *Mycoses*, 49, 405.

82. Ben Salah, S., Makni, F., Marrakchi, S., et al. (2005). **Identification of Malassezia species from Tunisian patients with pityriasis versicolor and normal subjects**. *Mycoses*, *48*(4), 242–245.

83. Tanaka, A., Cho, O., Saito, C., et al. (2016). **Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis**. *Microbiology and immunology*, *60*(8), 521–526.

84. Tamer, F., Yuksel, M. E., Sarifakioglu, E., et al. (2018). ***Staphylococcus aureus* is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermat**itis. *Dermatology practical & conceptual*, *8*(2), 80–84.

85. Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, Bassukas ID. (2013). **Skin diseases associated with Malassezia yeast: facts and controversies**. *Clin Dermatol* ,31:455–63.

86. Wu G, Zhao H, Li C et al. (2015). **Gene-wide comparative genomics of Malassezia delineates its phylogeny, physiology and niche adaptation on human skin**. *Plos Genetics*;11:e1005614.

87. Po SE, Goh JP, Fan C, Chua W et al. (2020). **Identification of Malassezia furfur secreted aspartyl Protease 1 (MfSAP1) and its role in extracellular matrix degradation**. *Front Cell Infect Microbiol* 10; 148.

88. Patino-Uzcategui A, Amamdo Y, Cepero deGarciaMet al. **Virulence gene expression in Malassezia spp from individuals with seborrhoeic dermatitis**. *J Invest Dermatol* 2011;131:1234–6.

89. Dawson TL. (2007). **Malassezia globose and restricta: breakthrough understanding of the aetiology and treatment of dandruff and seborrhoeic dermatitis through whole genome analysis**. *J Invest Dermatol Symp Proc* ,12:15–19.

90. Corza-Leon DE, MacCallumDM, MunroCA. (2021). **Host responses in an ex-vivo human skin model challenged with Malassezia sympodialis**. *Front Cell Infect Microbiol* , 561382.

91. Park M, Park S, Jung WH.(2021). **Skin commensal fungus Malassezia and its lipases**. *J MicrobiolBiotechnol* ,31:637–44.

92. Yoon JS, Jiyong Shim MS, Jun-Man LimMS, SunGyooParkMS. (2021). **Biophysical characteristics of dandruff-affected scalp categorized on the basis of sebum levels**. *J Cosmetic Dermatol*. 20:1002–8.

93. Zingkou E, Pampalakis G, Sotiropoulou G. (2020). **Exacerbated dandruff in the absence of kallikrein-related peptidase 5 protease**. *J Dermatol* ,47;311–13.

94. Grice EA, Dawson Jr TL. (2017). **Host-microbe interactions: Malassezia and human skin**.*Curr Opinion Microbiol,* 40:81–7.

95. Gaitanis G, Magiatis P, Stathoupoulou K et al. (2008). **AhR ligands, malassezin and indolo[3,2-b]carbazole are selectively produced by Malassezia furfur strains isolated from seborrheic dermatitis**. *J Invest Dermato*l ,128:1620–5.

96. Vlachos C, Schulte BM, Magiatis P, et al. (2012). **Malassezia-derived indoles activate the aryl hydrocarbon receptor and inhibit toll-like receptor-induced maturation in monocyte-derived dendritic cells**. *Br J Dermatol* ,167:496–505.

97. Magiatis P, Pappas P, Gaitanis G et al. (2013). **Malassezia yeasts produce a collection of exceptionally potent activators of the Ah (dioxin) receptor detected in diseased human skin**. *J Invest Dermatol* ,133:2023–30.

98. Emre S, Metin A, Demirseren DD et al. (2012). **The association of oxidative stress and disease activity in seborrhoeic dermatitis**. *Arch Dermatol Res*, 304:683–7.

99. Jourdain R., Moga A, Vingler P et al. (2016). **Exploration of scalp surface lipids reveals squalene peroxide as a potential actor in dandruff condition**. *Arch Dermatol Res* , 308;153–63.

100. Viode C, Lejeune O, Trulier V et al. (2014). **Cathepsin S, a new pruritus biomarker in clinical dandruff/seborrhoeic dermatitis evaluation**. *Exp Dermatol* , 23:274–5.

101. Kerr K, Schwartz JR, Filoon T et al. (2011). **Scalp stratum corneum histamine levels: novel samplingmethod reveals association with itch resolution in dandruff/seborrheic dermatitis treatment**. *Acta DermVenereol*, ;91:404–8.

102. Harding, C. R., Moore, A. E., Rogers, J. S., et al. (2002). **Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp stratum corneum and impaired barrier function**. *Archives of dermatological research*, *294*(5), 221–230.

103. Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). **Pattern recognition receptors and inflammation**. *Cell*, *140*(6), 805–820.

104. Burns, K., Martinon, F., & Tschopp, J. (2003). **New insights into the mechanism of IL-1beta maturation**. *Current opinion in immunology*, *15*(1), 26–30.

105. Dinarello C. A. (2009). **Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family**. *Annual review of immunology*, *27*, 519–550.

106. Baroni, A., Orlando, M., Donnarumma, G., et al. (2006). **Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to Malassezia furfur**. *Archives of dermatological research*, *297*(7), 280–288.

107. RuckerWright D, Gathers R, Kapke A, Johnson D, Joseph CL. (2011). **Hair care practices and their association with scalp and hair disorders in African American girls.** *J Am Acad Dermatol*, 64:253–62.

108. Dobler D, Schmidts T, Wildenhain S, et al. (2019). **Impact of selected cosmetic ingredients on commonmicroorganisms of healthy human skin**. *Cosmetics*, 6:45.

109. Saxena R, Mittal P, Clavaud C et al. (2021). **Longitudinal study of the scalp microbiome suggests coconut oil to enrich healthy scalp commensals**. Sci Rep 2021;11:7220.

110. Sanders MGH, Pardo LM, Ginger RS, et al. (2019). **Association between diet and seborrhoeic dermatitis: a cross-sectional study**. *J Invest Dermatol* ,139:108–14.

111. Rahimi S, Nemati N, Shafaei-Tonekaboni SS.(2021). **Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in patients with seborrhoeic dermatitis: a case-control study.** *Dermatol Res Pract* , 20:662327.

112. Lancar R, Missy P, Dupuy A et al. (2020). **Risk factors for seborrhoeic dermatitis flares: case-control and case-crossover study**. *Acta DermVenereol* , 100(17) adv 00292.

113. Shi, V. Y., Leo, M., Hassoun, L., et al. (2015). **Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses**. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *73*(5), 856–863.

114. Picardo, M., Ottaviani, M., Camera, E., & Mastrofrancesco, A. (2009). **Sebaceous gland lipids**. *Dermato-endocrinology*, *1*(2), 68–71.

115. DeAngelis, Y. M., Gemmer, C. M., Kaczvinsky, J. R., et al. (2005). **Three etiologic facets of dandruff and seborrheic dermatitis: Malassezia fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity**. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings*, *10*(3), 295–297.

116. DessiniotiC ,Katsambas A. (2031). **Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors and treatments:factsand controversies** . *Clin Dermatol* , 31 : 343 – 51.

117. Sampaio, A. L., Pôrto, L. C., Ramos-e-Silva, M., et al. (2014). **Human leucocyte antigen frequency in a miscegenated population presenting with seborrhoeic dermatitis**. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *28*(11), 1576–1577.

118. Sanders, M. G. H., Pardo, L. M., Uitterlinden, A. G., et al. (2018). **The Genetics of Seborrheic Dermatitis: A Candidate Gene Approach and Pilot Genome-Wide Association Study**. *The Journal of investigative dermatology*, *138*(4), 991–993.

119. K. J. Mills, M. K. Robinson, J. D. Sherrill, et al. 2018. **Analysis of gene expression profiles of multiple skin diseases identifies a conserved signature of disrupted homeostasis**. Exp. Dermatol, 27, 1000.

120. Boisson, B., Wang, C., Pedergnana, V., et al. (2013). **An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis**. *Immunity*, *39*(4), 676–686.

121. Evans, D. I., Holzel, A., & MacFarlane, H. (1977). **Yeast opsonization defect and immunoglobulin deficiency in severe infantile dermatitis (Leiner's disease)**. *Archives of disease in childhood*, *52*(9), 691–695.

122. etsel, R. A., Fleischer, D. T., & Haviland, D. L. (1990). **Deficiency of the murine fifth complement component (C5). A 2-base pair gene deletion in a 5'-exon**. *The Journal of biological chemistry*, *265*(5), 2435–2440.

123. Mancini, A. J., Lawley, L. P., & Uzel, G. (2008). **X-linked ectodermal dysplasia with immunodeficiency caused by NEMO mutation: early recognition and diagnosis**. *Archives of dermatology*, *144*(3), 342–346.

124. S. O. Halacli, D. C. Ayvaz, C. Sun-Tan, et al.2015. **STK4 (MST1) deficiency in two siblings with autoimmune cytopenias: A novel mutation** Immunol, 161, 316.

125. Abdollahpour, H., Appaswamy, G., Kotlarz, D., et al. (2012). **The phenotype of human STK4 deficiency**. *Blood*, *119*(15), 3450–3457.

126. Cohen, I., Birnbaum, R. Y., Leibson, K., et al. (2012). **ZNF750 is expressed in differentiated keratinocytes and regulates epidermal late differentiation genes**. *PloS one*, *7*(8), e42628.

127. Kitamura K, Aihara M, Osawa J, Naito S, Ikezawa Z. (1990). **Sulfhydryl drug-induced eruption: a clinical and histological study**. *J Dermatol* ,17:44–51.

128. Tavakoli-Tabasi S, Bagree A. (2012). **A longitudinal cohort study ofmucocutaneous drug eruptions during interferon and rivbavirin treatment of hepatitis C.** *J Clin Gastroenterol*, 46:162–7.

129. Kawakami Y, Nakamura-Wakatsuki T, Yamamoto T. (2010). **Seborrheic dermatitis-like eruption following interlukin-2 administration.** *Dermatol Online* J, 16:12.

130. Yamamoto T, Suboi R. (2008). **Interleukin-2-induced seborrheic dermatitis-like eruption**. *J EurAcad Dermatol Venereol*, 22:244–5.

131. Cork MK, Keohane SG, Gawkrodger DJ, et al (1997). **Cytokine dermatosis: reactivation of eczema during interleukin-2 infusion**. *Br J Dermatol* ,136:644–5.

132. Pitarch G, Gards J, Torrijos A, et al. (2008). **Adverse cutaneous reactions to erlotinib**. *ActasDermosifilogr*, 99:54–60.

133. Benomar S, Boutayeb S, Afifi Y et al. (2009). **Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like eruption induced by erlotinib**. *Dermatol Online J* ,15:2.

134. Yang CH, Lin WC, Chuang CK et al. (2008). **Hand–foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy**. *Br J Dermatol* ,158:592–6.

135. Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, Hong HS, Chang JW. (2006). **Hand–foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib**. *J Clin Oncol* ,24:5786–8.

136. Riahi RR, Cohen PR. (2017). **Dasatinib-induced seborrhoeic dermatitis-like eruption.** *J Clin Aesthet Dermatol* , 10:23–7.

137. Huang V, Hepper D, Anadkat M, Cornelius L. (2012). **Cutaneous toxic effects associated with vemurafenib and inhibition of the BRAF pathway**. *Arch Dermatol* ,148:628–33.

138. Werbel T, Cohen PR. (2018). **Topical application of 5-fluorouracil associated with distant seborrheic dermatitis-like eruption: case report and review of seborrheic dermatitis cutaneous reactions after systemic or topical treatment with 5-fluorouracil**. *Dermatol Ther (Heidelb)* ,8:495–501.

139. Al-Janabi A, Marsland AM. (2020). **Seborrhoeic dermatitis and sebopsoriasis developing in patients on dupilumab: two case reports**. *Clin Case Rep* ,8:1458–60.

140. Soria A, Du-Thanh A, Seneschal J, Jachiet M, Staumont-Salle D, Barbarot S for the GREAT Research Group. (2019). **Development or exacerbation of head and neck dermatitis in patients treated for atopic dermatitis with Dupilumab.** *JAMA Dermatol*, 155:1312–15.

141. Jean L. Bolognia, Julie V. Schaffer, Lorenzo Cerroni.(2024). **Other Eczematous Eruptions. Bolognia 5th Edition**,Chapter 13. 232-245.

142. Leung, Alexander KC, and B. Barankin. (2015). "**Seborrheic Dermatitis.**" *Int J Pediat Health Care Adv* 2.1, 7-9.

143. Berth-Jones J, et al. (2010). **Seborrheicdermatitis.In Burns T,Cox N (eds).** *Rook's Text Book of Dermatology.Blackwell*, 23: 29–31.

144. Borda, L. J., & Wikramanayake, T. C. (2015). **Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review**. *Journal of clinical and investigative dermatology*, *3*(2), 10.13188/2373-1044.1000019.

145. Foley, P., Zuo, Y., Plunkett, A., et al. (2003). **The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap)**. *Archives of dermatology*, *139*(3), 318–322.

146. Elgash M, Dlova N, Tgunleye T, et al . (2019). **Seborrheic dermatitis in skin of colour: clinical considerations.** *J Drugs in Dermatol* ,18:24–7.

147. Alexopoulos A, Kakourou T, Orfanou I, et al. (2014). **Retrospective analysis of the relationship between infantile seborrhoeic dermatitis and atopic dermatitis.** *Pediatr Dermatol* ,31:125–30.

148. Park SY1, Kwon HH1, Min S1, et al. (2016). **Clinical manifestation and associated factors of seborrheic dermatitis.** *Eur J Dermatol,* 1;26(2):173-6. doi: 10.1684/ejd.2015.2706.

149. Fritsch PO, Reider N. (2003). **Other eczematous dermatoses. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology.** *Vol. 1. New York: Mosby;*. pp. 215–218.

150. BETTLEY, F. R., & MARTEN, R. H. (1956). **Unilateral seborrheic dermatitis following a nerve lesion**. *A.M.A. archives of dermatology*, *73*(2), 110–115.

151. Lally, A., Casabonne, D., Waterboer, T., et al. (2010). **Association of seborrhoeic warts with skin cancer in renal transplant recipients**. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *24*(3), 302–307.

152. Elgash, M., Dlova, N., Ogunleye, T., et al. (2019). **Seborrheic Dermatitis in Skin of Color: Clinical Considerations**. *Journal of drugs in dermatology : JDD*, *18*(1), 24–27.

153. Verma SB, Vasani RJ, Chandrashekar Let al. (2017). **Seborrhoeic melanosis: an entity worth of mention in dermatological literature**. *Indian J Dermatol Venereol, Leprosy* ,83:285–9.

154. Gupta AK, Madzia SE, Batra R. (2004). **Etiology and management of seborrheic dermatitis**. *Dermatology* 208:89–93.

155. G. W. Clark, S. M. Pope, K. A. Jaboori, Am. Fam. Physician 2015, 91, 185.

156. Luigi Naldi,JanoukDiphoorn.(2015). **Seborrhoeic dermatitis of the scalp**.*BMJ Clin Evid*, 17–13.

157. Luigi Naldi,JanoukDiphoorn. (2015). **Seborrhoeic dermatitis of the scalp**. *BMJ Clin Evid*, 17–13.

158. Wolf R, Orion E, Tuzun Y.(2014). **Periorbital (eyelid) dermatitides**. *Clin Dermatol*, 32:131–40.

159. Yasar E, Kemeriz F, Gurlevik U. (2019). **Evaluation of dry eye disease and meibomian gland dysfunction with meibography in seborrhoeic dermatitis**. *Cont Lens Anterior Eye* ,42:675–8.

160. James Q. Del Rosso. (2011). **Adult Seborrheic Dermatitis**. *J Clin Aesthet Dermatol,* 4(5): 32–38.

161. Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, et al. (2003). **Seborrheic dermatitis**. *Dermatol Clin*, 21:401–412.

162. Cedeno-Laurent F, Gómez-Flores M, Mendez N, et al. (2011). **New insights into HIV-1-primary skin disorders**. *J Int AIDS Soc*., 24(14):5.

163. Naldi L, Rebora A. Clinical practice. (2009). **Seborrheic dermatitis**. *N Engl J Med*, 360(4):387–396.

164. Micali G, Veraldi S, Kwong CW, Suh DH, eds. (2015). ***Seborrheic Dermatitis*. 1st ed**. *Gurgaoon (India): Macmillan Medical Communication;*.

165. Lacarrubba F, Verzì AE, Dinotta F, et al. (2015). **Dermatoscopy in inflammatory and infectious skin disorders**. *G Ital Dermatol Venereol*,150(5):521–531.

166. Kim GW, Jung HJ, Ko HC et al.(2011). **Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrhoeic dermatitis**. *Br J Dermatol* ,d;164:652–6.

167. Widaty S, Pusponegoro EH, Rahmayunita G et al.(2019). **Applicability of trichoscopy in scalp seborrheic dermatitis**. *Int J Trichology* ,11:43–8.

168. Lacarrubba F.(2021). **Clinical and trichoscopic aspects of scalp psoriasis: commentary to 'Clinical and trichoscopic features in various forms of scalp psoriasis' by F. Bruni et al**. *J EurAcad Dermatol Venereol,* 35(9):1744–1745.

169. Lacarrubba F, Verzì AE, Micali G.(2015). **Newly described features resulting from high-magnification dermoscopy of tinea capitis**. *JAMA Dermatol*, 151(3):308–310.

170. Micali G, Pulvirenti N, Dall'Oglio F, et al.(2021). **Treatment of cradle cap in infants with a new cosmetic non-steroidal gel cream: clinical, laboratory, and instrumental evaluation**. J Cosmet Dermatol, 20 Suppl 1(Suppl1):14–17.

171. Dall'Oglio F, Lacarrubba F, Verzì AE, Micali G.(2015). **Noncorticosteroid combination shampoo versus 1% ketoconazole shampoo for the management of mild-to-moderate seborrheic dermatitis of the scalp: results from a randomized, investigator-single-blind trial using clinical and trichoscopicevalutation**. *Skin Appendage Disords*, 1(3):126–130.

172. Gupta AK, Madzia SE, Batra R.(2004). **Etiology and management of seborrheic dermatitis**. *Dermatology* ,208:89–93.

173. Park JH, Park YJ, Kim SK et al.(2016). **Histopathological differential diagnosis of psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp**. *Ann Dermatol* ,28:427–32.

174. Ito A, Sugita K, Goto H, et al.(2020). **Implication of perifollicular clusters and folliculotropic distribution of dendritic cells in the pathogenesis of seborrheic dermatitis**. *Acta DermVenereol* ,100: adv00183.

175. Civatte A.(1924). **Psoriasis and seborrheic eczema: pathological anatomy and diagnostic histology of the two dermatoses**. *Br J Derm Syph* , 36:461.

176. Pinkus H, Mehregan AH.(1966). **The primary histologic lesion of seborrhoeic dermatitis and psoriasis**. *J Invest Dermatol* , 46:109–16.

177. Park JH, Park YJ, Kim SK, et al. (2016). **Histopathological Differential Diagnosis of Psoriasis and Seborrheic Dermatitis of the Scalp**. *Ann Dermatol,* 28(4):427–32.

178. Rotsztejn H, Kamer B, Raczy'nska J, et al.(2005). **Diagnostic difficulties in differentiation between atopic dermatitis and seborrheic dermatitis in infants**. *Pol MerkurLekarski,* 19(113):678–80.

179. Mock DM.(1991). **Skin manifestations of biotin deficiency. Semin Dermatol** , 10:296–302.

180. Collins c, et al. (2012). **seborrheicdermatitis.In Goldin smith l, Katz s(eds).fitzpatrick dermatology in general medicine,8th edition**. *Mc Grawhill medicine,* 259–266.

181. Kasteler JS, Callen JP.(1994). **Scalp involvement in dermatomyositis: often overlooked or misdiagnosed.** *J Am Med Ass,* 272:1939–1941.

182. Hee Young Kang, Eun-So Lee, Jee Ho Choi,2 et al.(2016). **Histopathological Differential Diagnosis of Psoriasis and Seborrheic Dermatitis of the Scalp** .*Ann Dermatol* ,28(4): 427–432.

183. Hee Young Kang, Eun-So Lee, Jee Ho Choi,et al.(2016). **Histopathological Differential Diagnosis of Psoriasis and Seborrheic Dermatitis of the Scalp** .*Ann Dermatol.* Aug; 28(4): 427-432.

184. Golosnyj E, Goncharova L, Shovkun N.(2006). **Clinical features and course of Leiner's syndrome. In: Proceeding of the III congress of Pediatricians Ukraine.** 17-19; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2006. (In Ukrainian).

185. Golosnyj E, Goncharova L, Shovkun N.(2006). **Clinical features and course of Leiner's syndrome.** *In: Proceeding of the III congress of Pediatricians Ukraine,* Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2006. (In Ukrainian).

186. Chatzikokkinou P, SotiropoulosK,Katoulis A, Luzzati R, et al. (2008). **Seborrhoeic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients.** *Acta Dermatovenereol Croat* ,16:226-30.

187. Scognamiglio P, Chiaradia G, DeCarli G et al.(2013). **The potential impact of routine testing of individuals with HIV disease in order to prevent late HIV diagnosis.** *BMC Infect Dis* ,13:473.

188. Sullivan AK, Raben D, Reekie J et al.(2013). **Feasibility and effectiveness of indicator-condition guided testing for HIV: results from HIDES 1 (HIV Indicator Disease across Europe Study).** *PLOS One*,8:e52845.

189. S. B. Kaushik, F. B. Cerci, J. Miracle, et al. 2014. **Chronic pruritus in HIV-positive patients in the southeastern United States: its prevalence and effect on quality of life**. *J Am Acad Dermatol*, 70, 659.

190. Q. An, M. Sun, R. Q. Qi, L. Zhang, J. L. Zhai, Y. X. Hong, B. Song, H. D. Chen, X. H. Gao, Chin. Med. J. 2017, 130(14), 1662-1669.

191. A. K. Forrestel, C. L. Kovarik, A. Mosam, et al.(2016). **Diffuse HIV-associated seborrheic dermatitis – a case series**. *Int. J. STD AIDS* 2016, 27, 1342.

192. Niemann N, Billnitzer A, Jankovic J.(2021). **Parkinson's disease and skin**. *Parkinsonism RelatDisord*, 82:61–76.

193. Arsic Arsenijevic, V. S., Milobratovic, D., Barac, A. M., et al. (2014). **A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of Malassezia yeasts, their different species and enzymes production**. *BMC dermatology*, *14*, 5.

194. Binder, R. L., & Jonelis, F. J. (1983). **Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced parkinsonism**. *Archives of dermatology*, *119*(6), 473–475.

195. Maietta G, Fornaro P, Rongioletti F, et al.(1990). **Patients with mood depression have a high prevalence of seborrhoeic dermatitis**. *Acta DermVenereol*, ;70:432–4.

196. Peyri J, Lleonart M, Grupo Espanol del Estudio SEBDERM. **Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrhoeic dermatitis**. *ActasDermosifilogr*, 98:476–82.

197. Comert A, Akbas B, Kilic EZ et al.(2013). **Psychatric comorbidities and alexithymia in patients with seborrheic dermatitis: a questionnaire study in Turkey**. *Am J Clin Dermatol* ,14:335–42.

198. Gulozgul AI, Colgecen K.(2017). **Personality traits and commo psychiatric conditions in patients with seborrhoeic dermatitis**. *Arch Clin Psychiatr,* ;44:6–9.

199. Strumia R.(2009). **Skin signs in anorexia nervosa**. *Dermatoendocrinology*, 1:268–70.

200. Linder D, Dreiher J, Zampetti A, et al. (2014). **Seborrheic dermatitis and hypertension in adults: a cross-sectional study**. *EurAcad Dermatol Venereol,* 28:1450–5.

201. Breunig JA, de Almeida JL, Druiga RP, et al. (2012). **Scalp seborrheic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents**. *Int J Dermatol* ,51:46–9.

202. Ryan C, Vellody K, Belazarian L, et al. (2021). **Dermatologic conditions in Down syndrome**. *Pediatr Dermatol*, 38(Suppl 2):49–57.

203. Muhsin AA, et al.(2007). "**Neonatal and infantile erythroderma: A clinical and follow-up study of 42 cases**." *The Journal of dermatology* 34.5 , 302-307

204. Hassan S, Szeto MD, Sivesind TE, et al.(2022). **From the Cochrane Library: interventions for infantile seborrheic dermatitis (including cradle cap)**. *J Am Acad Dermatol*, 66(2):e87-88.

205. David E, Tanuos H, Sullivan T, et al. (2013). **A double-blind, placebo-controlled pilot study to estimate the efficacy and tolerability of a nonsteroidal cream for the treatment of cradle cap (seborrheic dermatitis)**. *J Drugs Dermatol*, 12(4):448–452.

206. Del Rosso JQ.(2011). **Adult seborrheic dermatitis: a status report on practical topical management**. *J Clin Aesthet Dermatol*, 4(5):32–38.

207. Piquero-Casals J, Hexsel D, Mir-Bonafé JF, et al. (2019). **Topical non-pharmacological treatment for facial seborrheic dermatitis**. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 9(3):469–477.

208. Berk, T., & Scheinfeld, N. (2010). **Seborrheic dermatitis**. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, *35*(6), 348–352.

209. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA.(2015). **Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis**. *Am Fam Physician,* 1;91(3):185-90.

210. Poindexter GB, Burkhart CN, Morrell DS.(2009). **Therapies for pediatric seborrheic dermatitis**. Pediatr Ann, 38(6):333–338.

211. Faergemann, J, et al.(2007). "**A new ketoconazole topical gel formulation in seborrhoeic dermatitis: an updated review of the mechanism**." *Expert opinion on pharmacotherapy 8.9* , 1365-1371.

212. Wananukul S, Chatproedprai S, Charutragulachai W. (2012). **Randomized double-blind, split-side comparison study of moisturizer containing lichochalcone vs. 1% hydrocortisone in the treatment of infantile seborrhoeic dermatitis**. *J EurAcad Dermatol*, 26:894–7.

213. Victoire A, Magin P, Coughlan J, et al. (2019). **Interventions for infantile seborrhoeic dermatitis (including cradle cap)**. *Cochrane Database Syst Rev*, ;3(3):CD011380.

214. Keipert JA.(1976). **Oral use of biotin in seborrhoeic dermatitis of infancy: a controlled trial**. *Med J Aust*, 1(16):584–585.

215. Tuckman A.(2017). **The potential psychological impact of skin conditions**. *Dermatol Ther (Heidelg)* ,7 (Suppl 1):53–7.

216. Okokon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, et al. (2015). **Topical antifungals for seborrhoeic dermatitis**. *Cochrane Database Sys Rev* , Issue 5:CD008138.

217. Elewski BE, Cantrell WC.(2011). **An open-label study of the safety and efficacy of sertaconazole nitrate in the treatment of seborrhoeic dermatitis**. *J Drugs Dermatol* ,10:895–9.

218. Balighi K, Ghodsi SZ, Daneshpazhooh M, et al. (2016). **Hydrocortisone 1% cream and sertaconazole 2% cream to treat facial seborrheic dermatitis: a double blind, randomized clinical trial**. *Int JWomens Dermatol* ,3:107–110.

219. Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O et al.(1993). **Comparative efficacy and safety of bifonazole 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrhoeic dermatitis**. *Mycose*s ,36:325–31.

220. Gupta AK, Versteg SG.(2017). **Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review.** *Am J Clin Dermatol* , 18:193–213.

221. Choi FD, Juhasz MLW, AtanaskovaMesinkovska N.(2019). **Topical ketoconazole: a systematic review of current dermatological applications and future developments.** *J Dermatolog Treat*, 30(8):760–771.

222. Chowdhry S, Gupta S, D'souza P.(2017). **Topical antifungals used for treatment of seborrheic dermatitis.** *J Bacteriol Mycol*, 4(1):1–7.

223. Draelos ZD, Feldman SR, Butner V, et al. (2013). **Long-term safety of ketoconazole foam 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: results of a phase IV open-label study.** *J Drugs Dermatol* ,12:e1–6.

224. Chappell J, Mattox A, Simonetta Cet al. (2014). **Seborrheic dermatitis of the scalp in populations practicing less frequent hair washing: ketoconazole 2%foam versus ketoconazole 2% shampoo. Three-year data.** *J Am Acad Dermatol* , 70(Suppl 1):AB54.

225. Park M, Cho YJ, Lee YW, et al. (2020).**Genomic multiplication and drug efflux influence ketoconazole resistance in Malassezia restricta.** *Front Cell Infect Microbiol* , 30;10:191.

226. Faergemann J. (1986). **Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporumorbiculare: treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone.** *Br J Dermatol,*114(6):695–700.

227. Azimi H, Golforoushan F, Jaberian M, et al. (2013). **Efficiency of terbinafine 1% cream in comparison with ketoconazole 2% cream and placebo in patients with facial seborrhoeic dermatitis.** *J Dermatolog Treat* ,June 6, epub.

228. Gold MH, Bridges T, Avakian EV, et al. (2012). **An open-label study of naftifine 1% gel in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp.** *J Drugs Dermatol* ,11:514–18.

229. Gündüz K, Inanir I, Sacar H.(2005). **Efficacy of terbinafine 1% cream on seborrhoeic dermatitis.** *J Dermatol*, 32(1):22–25.

230. Dessinioti C, Katsambas A.(2013). **Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors and treatments: facts and controversies.** *Clin Dermatol* ,31:343–51.

231. Subissi A, Monti D, Togni G, et al.(2010). **Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent.** Drugs, 70(16):2133–2152.

232. Gupta AK.(2001). **Ciclopirox: an overview**. *Int J Dermatol*. 40(5):305–310.

233. Sheth U, Dande P. **Pityriasis capitis: causes, pathophysiology, current modalities and future approach**. *J Cosmet Dermatol*, 20:35–47.

234. Emtestam L, Svensoon A, Rensfeldt K.(2012). **Treatment of seborrhoeic dermatitis ofthe scalp with a topical solution of urea, lactic acid and propylene glycol (k301):results of two double-blind, randomized, placebo-controlled studies**. Mycoses, 55:393–403.

235. McGowan MA, Scheman A, Jacob SE.(2018). **Propylene glycol in contact dermatitis: a systematic review.** Dermatitis, 29(1):6–12.

236. Faergemann J.(1998). **Propylene glycol in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: a double-blind study.** *Cutis*. 1988;42(1):69–71.

237. Ortonne JP, Nikkels AF, Reich K et al.(2011). **Efficacious and safe management of moderate to severe scalp seborrhoeic dermatitis using clobetasol propionate shampoo 0.05%combined with ketoconazole shampoo 2%: a randomized, controlled study.** *Br J Dermatol* ,165:171–6.

238. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical knowledge summary. Seborrhoeic dermatitis. https://cks.nice.org.uk/topics/seborrhoeicdermatitis/ (last accessed February 2022).

239. Kastarinen H, Oksanen T, Okokon EO, et al.(2014). **Topical anti-inflammatory agents for seborrhoeic dermatitis of the face or scalp**. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(5):CD009446.

240. Supanaranond W, Desakorn V, Sitakalin C, et al. (2001). **Cutaneous manifestations in HIV positive patients**. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*m 32(1):171-176.

241. Ang-Tiu CU, Meghrajani CF, Maano CC.(2012). **Pimecrolimus 1% cream for the treatment of seborrheic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials**. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 5(1):91-97.

242. Cook BA, Warshaw EM.(2009). **Role of topical calcineurin inhibitors in the treatment of seborrheic dermatitis: a review of pathophysiology, safety, and efficacy**. *Am J Clin Dermatol*, 10(2):103-118.

243. Gupta AK, Versteeg SG.(2017). **Topical treatment of facial seborrheic dermatitis: a systematic review**. *Am J Clin Dermatol*, 18(2):193-213.

244. Dreno B, Chosidow O, Revuz J, et al. (2003). **Study Investigator Group. Lithium 8%vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicentre randomized study**. *Br J Dermatol* , 186:1230-6.

245. Nassar A, Azab AN.(2014). **Effects of lithium on inflammation**. *ACS Chem Neurosci* ;5:451-8.

246. Mayser P, Schulz S.(2016). **Precipitation of free fatty acids generated by Malassezia – a possible explanation for the positive effects of lithium succinate in seborrheic dermatitis**. *J Euro Acad Dermatol Venereol*, 30:1384-9.

247. Fabrocini G, Cantelli M, Monfrecola G.(2014). **Topical nicotinamide for seborreic dermatitis: an open randomized study**. *J Dermatolog Treat* ,25:241–5.

248. Cicek D, Kandi B, Bakar S, et al.(2009). **Pimecrolimus 1% cream, methylprednisolone aceponate 0.1% cream and metronidazole 0.75% gel in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a randomized clinical study**. *J Dermatolog Treat* ,20:344–9.

249. Ozcan H, Seyhan M, Yologlu S.(2007). **Is metronidazole 0.75% gel effective in the treatment of seborrhoeic dermatitis? A double-blind, placebo controlled study**. *Eur J Dermatol*, 17(4):313–316.

250. Parsad D, Pandhi R, Negi KS, et al. (2001). **Topical metronidazole in seborrheic dermatitis-a double-blind study**. *Dermatology*, 202(1):35–37.

251. Pena SM, Oak ASW, Smith AM, et al.(2020). **Topical crisaborole is an efficacious steroid-sparing agent for treating mild-to-moderate seborrhoeic dermatitis**. *J Euro Acad Dermatol Venereol* ,34;e809–812.

252. Stefanaki I, Katsambas A.(2010). **Therapeutic update on seborrheic dermatitis**. *Skin Therapy Lett*15(5):1–4.

253. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, et al. (2000). **Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis**. *Br J Dermatol*, 143(5):964–968.

254. Pirkhammer D, Seeber A, Honiggmann H, et al. (2000). **Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis**. *Br J Dermatol* ,143:964–8.

255. Kwon SH, Jeong MY, Park KC, et al. (2014). **A new therapeutic option for facial seborrhoeic dermatitis: indole-3-acetic acid photodynamic therapy**. *J EurAcad Dermatol Venereol*, 28:94–9.

256. Jang MS, Doh KS, Kang JS, et al. (2011). **A comparative split-face study of photodynamic therapy with lindocyanine green and indole-3-acetic acid in the treatment of acne vulgaris**. *Br J Dermatol* ,165:1095-100.

257. Elewski B.(2009). **An investigator-blind, randomized, 4-week, parallel-group, multicenter pilot study to compare the safety and efficacy of a nonsteroidal cream (Promiseb topical cream and desonide cream 0.05% in the twice-daily treatment of moderate seborrhoeic dermatitis of the face**. *Clin Dermatol* ;27:S48-53.

258. Vardy D, Cohen A, Tchetov T, et al. (1998). **A double-blind,placebo-controlled trial of an Aloe vera (A. barbadensis) emulsion in the treatment of seborrhoeic dermatitis**. *J Dermatol Treat* ,110:811-17.

259. Beheshti RA, Tavakoli-far B, Fallah HH, et al.(2014). **Efficacy of Melaleuca alternifolia essential oil in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a double-blind, ran.domized, placebo-controlled clinical trial**. *J Med Plants* ,13:26-32.

260. Olah A, Markovics AM, Szabo-Papp J et al. (2016). **Differential effectiveness of selected non-psychotropic phytocannabinoids on human sebocyte functions implicates their introduction in dry/ seborrhoeic skin and acne treatment**. *Exp Dermatol* ;25:701-7.

261. Vincenzi C, Tosti A.(2020). **Efficacy and tolerability of a shampoo containingbroad-spectrum cannabidiol in the treatment of scalp inflammation in patients with mild to moderate scalp psoriasis or seborrhoeic dermatitis**. *Skin Appendage Disord* ,6:355-61.

262. Szabo IL, Lisztes E, Beke G et al.(2020). **The phytocannabinoid (–)-cannabidiol operates as a complex, differential modulator of human hair growth: anti-inflammatory submicromolar versus hair growth inhibitory micromolar effects**. *J Investigative Dermatol* 140:484-6.

263. Gupta AK, Richardson M, Paquet M.(2014). **Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis.** *J EurAcad Dermatol Venerol* ,;28:16–26.

264. Dhawan GK, Coulson IH. Seborrheic eczema.(2021). **In: Lebwohl MG, Heymann WR, Coulson IH, Murrell DF, editors. *Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies*. 6th ed.** *Edinburgh: Saunders Elsevier*; 792–795.

265. Abbas Z, Ghodsi SZ, Abedeni R. (2016). **Effect of itraconazole on the quality of life in patients with moderate to severe seborrhoeic dermatitis: a randomized, placebo-controlled trial**. *Dermatol Pract Concept* ;6:11–6.

266. Kose O, Erbil H, Gur AR.(2005). **Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial.** *J EurAcad Dermatol Venereol*, 19(2):172–175.

267. Mastaro H.(1995). **Treatment of seborrhoeic dermatitis with antifungal drugs.** *J Clin Exp Med*, 173:1026–1027.

268. Ryder NS.(1992). **Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition**. *Br J Dermatol*. ,126(Suppl 39):2–7.

269. Leeming JP, Sansom JE, Burton JL.(1997). **Susceptibility of Malassezia furfur subgroups to terbinafine.** *Br J Dermatol*., 137(5):764–767.

270. deSouza Leao Kamamote C, Sanudo A, Hassun KM, et al. (2017). **Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhoea and seborrhoeic dermatitis: a randomized comparative trial.** *Int J Dermatol* ,56;80–5.

271. Victoire A, Magin P, Coughlan J, van Driel ML.(2019). **Interventions for infantile seborrheic dermatitis (including cradle cap).** *Cochrane Database Syst Rev* , Issue 3: CD011380.

272. Soria, A., Du-Thanh, A., Seneschal, J., et al. (2019). **Development or Exacerbation of Head and Neck Dermatitis in Patients Treated for Atopic Dermatitis With Dupilumab**. *JAMA dermatology*, *155*(11), 1312–1315.

273. Faergemann, J., Bergbrant, I. M., Dohsé, M., et al. (2001). **Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum (Malassezia) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry**. *The British journal of dermatology*, *144*(3), 549–556.

274. Trznadel-Grodzka, E., Błaszkowski, M., & Rotsztejn, H. (2012). **Investigations of seborrheic dermatitis. Part I. The role of selected cytokines in the pathogenesis of seborrheic dermatitis**. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*, *66*, 843–847.

275. Rahnamacian M, Vilcinskas A.(2015). **Short antimicrobial peptides as cosmetic ingredients to deter dermatological pathogens**. *Appl Microbiol Biotechnol*, 99:8847–55.

276. Ryu S, Choi SY, Acharya S et al.(2011). **Antimicrobial and anti-inflammatory effects of cecropin A(1-8)-Magainin2(1-12) hybrid peptide analog P5 against Malassezia furfur infection in human keratinocytes**. *J Invest Dermatol* ,131:1677–83.

277. Wijaya WH, Wijaya JK, Timotius KJ.(2020). **Extracellular lipase of Malassezia as anti-dandruff drug target: a review**. *System Rev Pharm* ,11:446–51.

278. Nocentini A, Bua S, Del Prete S et al.(2018). **Natural polyphenols selectively inhibit β-carbonic anhydrase from the dandruff producing fungus Malassezia globose: activity and modeling studies**. *Chem Med Chem* , 13:816–23.

279. Khalil NY, Darwish IA,Al-Qahtani AA.(2020). **Isotretinoine. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol**. 45:119-157.

280. Colbum WA, Vane FM, Shorter HJ.(1983). **Pharmacokinetics of isotretinoin and its major blood metabolite folloeing a single oral dose to man**. *Eur J Clin Pharmacol.* 24(5):689-94.

281. Brazzell RK, Colburn WA. (1982). **Pharmacokinetics of the retinoids isotretinoin and etretinate. A comparative review.** *J AM Acad Dermatol,* ;6(4 Pt 2 Suppl):643-51.

282. Huen AO, Kim EJ. (2015). **The role of systematic retinoids in the treatment of cutaneous T cell lymphoma.** *Dermatol Clin.* Oct;33(4):715-29.

283. Vollberg TM Sr, Nervi C, George MD, et al. (1992). **Retinoic acid receptors as regulators of human epidermal keratinocyte differentiation Mol Endocrinol,** 6(5):667-76.

284. Williams REA, Doherty VR, Perkins W, et al.(1992). **Staphylococcus aureus and intra-nasal mupirocin in patients receiving isotretinoin for acne.** *Br J Dermatol* ,126:362–6.

285. Stern RS. (1989). **When a uniquely effective drug is teratogenic: the case of isotretinoin.** *N Engl J Med* , 320:1007–9

286. Huang TC Cheng Y-C.(2017). **Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: a systematic review and meta-analysis.** *J Am Acad Dermatol* , 76:1068–76. e9

287. Rodondi N, Darioli R, Ramelet AA, et al.(2002). **High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study.** *Ann Intern Med* , 136:582.

288. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, et al. (2006). **A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris.** *Arch Dermatol* , 142:1016.

289. Vieira AS1, Beijamini V, Melchiors AC .(2012). **The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases**. *An Bras Dermatol,* 87(3):382-7.

290. Lee YH1, Scharnitz TP, Muscat J, et al. (2016). **Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis**. *AMA Dermatol,* 152(1):35-44.

291. Aydogan K1, Turan OF, Onart S, et al. (2008). **Neurological and neurophysiological effects of oral isotretinoin** .*Eur J Dermatol*;18(6):642-6.

292. Crijns HMJ, Straus SM., & De Jongvan denBergLTW. (2012). **Oral isotretinoin and pregnancy prevention programmes: reply from authors.** *British Journal of Dermatology*, 166(2), 467-468.

293. Altman RS, Altman LJ, Altman JS. (2002). **A proposed set of new guidelines for routine blood tests during isotretinoin therapy for acne vulgaris.** *Dermatology* , 204:232–5.

294. Amichai B, Grunwald MH. (2000). **Isotretinoin in dermatology.** *J Dermatol Treat* , 11:219–40.

295. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL et al. (2006). **A population based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris.** *Arch Dermatol* , 142:1016–22.

296. Piérard, G., Arrese, J., &Piérard-Franchimont, C. (2000). **Itraconazole.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy,* 1(2), 287-304.

297. ZUCKERMAN JM, TUNKEL AR. (1994). **Itraconazole: a new triazole antifungal agent. Infect. Cont. Hosp.** *Epidemiol.* , 15(6):397-410.

298. HARIA M, BRYSON HM, GOA KL. (1996). **Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections.** *Drugs* , 51(4):585-620.

299. VANDEN BOSSCHE H, MARICHAL P, GORRENS J et . (1988). **Mode of action studies. Basis for the search of new antifungal drugs. Ann.** *NY Acad. Sci*, 544:191-207.

300. De Beule, K., Van Gestel, J. (2001). **Pharmacology of Itraconazole.** *Drugs 61* (Suppl 1), 27–37

301. MURRAY PA, KOLETAR SL, MALLEGOL I, WU J, et al. (1997). **Itraconazole oral solution versus clotrimazoletrochesinthetreatmentof oropharyngeal candidiasis in immunocompromised patients**. *Clin. Ther*, 19(3):471–480.

302. ARRESE JE, FRAITURE AL, PIÉRARD–FRANCHIMONT C. (1998). Les **onychomycoses: du diagnostic à la priseen charge thérapeutique et à ses aspects pharmaco–économiquesen Belgique.** *Skin* , 1:37–42.

303. ARRESE JE, PIÉRARD–FRANCHIMONT C, PIÉRARD G. (1999). **Facing up to diagnostic uncertainty and management of onychomycoses.** *Int. J. Dermatol,* 38(Suppl. 2):1–6.

304. VAN DOORSLAER EKA, TORMANS G, GUPTA AK et al. (1996). **Economic evaluation of antifungal agents in the treatment of toenail onychomycosis in Germany**. *Dermatology*, 193:239–244.

305. HEYKANTS J, VAN PEER A, VAN DE VELDE V et al. (1989). **The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview**. *Mycoses* ,32(Suppl. 1):67–87.

306. Wishart JM. (1987). **The influence of food on the pharmacokinetics of itraconazole in patients with superficial fungal infection.** *J Am Acad Dermatol* , 17: 220–3

307. Van Peer A, Woestenborghs R, Heykants J, et al. (1989). **The effects of food and dose on the oral systemic availability of itraconazole in healthy subjects.** *Eur J Clin Pharmacol* , 36: 423–6

308. Lange D, Pavao JH, Wu J, et al.(1997). **Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H 2blockers**. *J Clin Pharmacol*, 37: 535–40

309. Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. (1997). **Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazole**. *Eur J Clin Pharmacol* , 52: 235-7

310. Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, et al.(1989). **The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview**. *Mycoses*, 32 Suppl 1.: 67-87

311. Poirer J-M, Cheymol G.(1998). **Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations.** *Clin Pharmacokinet* , 35: 461-73

312. Vanden Bossche H, Bellens D, Cools W, et al. (1998). **Cytochrome P450: target for itraconazole.** *Drug Dev Res* , 8: 287-98

313. PIÉRARD GE, ARRESE JE, DE DONCKER P. (1995). **Antifungal activity of itraconazole and terbinafine in human stratum corneum: a comparative study**. *J. Am. Acad. Dermatol,* 32:429-435.

314. ARRESE JE, DE DONCKER P, ODDS F, et al. (1998). **Reduction in the growth of non-dermatophyte moulds by itraconazole: evaluation by corneofungimetry bioassay.** *Mycoses* 41:461-465.

315. TERRELLC:Symposium on Antimicrobial Agents-Antifungal Agents. Part II. The azoles. Mayo Clin. Proc. (1999) 42:74-100.

316. TUCKER RM, HAQ Y, DENNING DW, et al. (1990). **STEVENS DA: Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy**. *J. Antimicrob. Chemother*, 26:561-566.

317. SHARKEY PK, RINALDI MG, DUNN FJ, et al. (1991). **High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses.** *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35:701-713.

318. HANN SK, KIM JB, IM S et al. (1993). **Itraconazole induced acute hepatitis.** *Br. J. Dermatol,* 129:500-501.

319. GILLIES J, HUNG KA, FITZSIMONS E, SOUTAR R. (1998). **Severe vincristine toxicity in combination with itraconazole. Clin. Lab. Haematol**, 20(2):123-124.

320. KRAMER MR, MARSHALL SE, DENNING DW et al. (1995) **Cyclosporine and itraconazole interaction in heart and lung transplant recipients.** *Ann. Intern. Med*, 113:327-329.

321. CRANE JK, SHIH HT. (1993). **Syncope and cardiac arrhythmia due to an interaction between itraconazole and terfenadine**. *Am. J. Med,* 95:445-446.

322. SAX MK, BLANCHARD LM, GREEN PJ.(1993). **Interaction of itraconazole and digoxin.** *Clin. Infect. Dis* .16:400-403.

323. NEUVONEN PJ, SUHONEN R. (1995). **Itraconazole interacts with felodipine**. *J. Am. Acad. Dermatol*, 33:134-135.

324. TUCKER RM, DENNING DW, HANSON LH et al.(1992). **Interac-tion of azoles with rifampicin, phenytoin and carbamazepine: in vitro and clinical observations**. *Clin. Infect. Dis,*14:165-174.

325. Drayton, J., Dickinson, G., & Rinaldi, M. G. (1994). **Coadministration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole**. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *18*(2), 266.

326. Baysal, V., Yildirim, M., Ozcanli, C., et al. (2004). **Itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a new treatment modality**. *International journal of dermatology*, *43*(1), 63–66.

327. Cömert, A., Bekiroglu, N., Gürbüz, O., & Ergun, T. (2007). **Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study**. *American journal of clinical dermatology*, *8*(4), 235–238.

328. Kose O, Erbil H, Gur AR. 2005. **Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial.** *J Eur Acad Dermatol Venereol.*;19(2):172-175.

329. Ghodsi SZ, Abbas Z, Abedeni R. 2015. **Efficacy of Oral Itraconazole in the Treatment and Relapse Prevention of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial.** *Am J Clin Dermatol.*;16(5):431-437.

330. Khondker Lu, Abdul Wahab Md, Islam Khan Md Sh,et al.2011. **Safety of oral itraconazole in thetreatment of seborrheicdermatitis**. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*; 21: 102-105.

الملاحق:

الموافقة المستنيرة:

الجمهورية العربية السورية — Syrian Arab Republic
جامعة دمشق، كلية الطب البشري — Damascus University
مشفى الأمراض الجلدية والمنقولة بالجنس — Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة مقارنة بين فعالية وأمان جرعة منخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي والإيتراكونازول الفموي في علاج التهاب الجلد المثي المتوسط إلى شديد الدرجة.

Comparsion study between the Efficacy and Safety of low dose oral isotretinoin And oral itraconazole in the treatment of Moderate to Severe seborrheic dermatitis.

اسم الباحثة: د. لين محمد عزام غبور.

اسم المشرف على البحث: م.د سوزان قطيني – أخصائي بالأمراض الجلدية والزهرية.

- التهاب الجلد المثي هو التهاب جلد مزمن ناكس يعالج بعلاجات متعددة منها الموضعي ومنها الجهازي، وهنا في دراستنا ستتم المعالجة إما بالايزوتريتينوئين الفموي أو الإيتراكونازول الفموي والمقارنة بينهما من حيث الفعالية والأمان.
- للحصول على المعلومات اللازمة سنقوم بتقديم استبيان لأخذ قصة مرضية مفصلة ومن ثم فحص سريري كامل مع تحديد شدة التهاب الجلد المثي حسب مقياس:
  (seborrheic dermatitis area severity index) SDASI
- سيتم أخذ صوراً للآفات قبل بدء العلاج وفي الزيارات التي ستتم في الشهر الأول والثاني والثالث بعد بدء العلاج، وكذلك بعد شهر من انتهاء العلاج، وبعد ثلاثة أشهر من انتهاء المعالجة لتقييم النكس.
- نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحد سواي، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم.

- لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان، وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء كما لن تخسر من الفوائد المستحقة، ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال.
- لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فعالية العلاج المطبق وهل له آثار جانبية.

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

موافقة الباحث:

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

اسم الباحث:.....التوقيع:.....

التاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها، وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة لين غبور جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي 0930059165

وأنا أدرك تماما أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:.....التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

Abstract:

Background: Some studies have found a benefit of oral Itraconazole and Isotretinoin in treating seborrheic dermatitis

Research Aim: This research aims to compare the effectiveness and safety of Itraconazole and Isotretinoin orally in patients with moderate to severe seborrheic .dermatitis

Materials and Methods: An unblinded, prospective, randomized, comparative study included 30 patients with moderate to severe seborrheic dermatitis attending outpatient clinics at the University Dermatology Hospital in Damascus (the patients were of both sexes, their ages ranged between 18-67 years, 15 of them were treated with Itraconazole and 15 Patients treated with oral Isotretinoin. Outcomes were evaluated .according to seborrheic dermatitis severity index and side effects

Results: The study found that the average index of seborrheic dermatitis in the Itraconazole group before treatment was 15.7 and after a month from treatment completion was 5.2, The difference was statistically significant, as P value = 0.0003. The study found that the average index of seborrheic dermatitis in the Isotretinoin group before treatment was 16.2 and after a month from treatment completion was 1.2, The difference was statistically significant, with P value = 0.0001. When comparing the effectiveness of treatment between the two groups, we found a statistically significant difference, as P value = 0.0001

Conclusion: Both Itraconazole and Isotretinoin are effective and safe treatments for seborrheic dermatitis with Isotretinoin being more effective.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Damascus University

Faculty of Medicine

Comparison Study between the Efficacy and Safety of Low Dose Oral Isotretinoin and Oral Itraconazole in the Treatment of Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis.

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of

Master in Dermatology and Venerology

By:

By: Dr. Leen Ghabbour

Supervised by:

Professor Dr. Suzan Qattini

Academic Year:

2025