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

مقارنة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد الدرجة.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد طالب الدراسات العليا:

د. مرام وديع إبراهيم

بإشراف: أ.م.د. نضال حمّادي برئاسة: أ.م.د. كندة الشوا

العام الدراسي

2024 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

١. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكيّة فكريّة وماليّة بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصّاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

٢. أنّه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهوريّة العربيّة السوريّة.

الاسم والتوقيع

مرام وديع ابراهيم

شكر وتقدير

لأهلي أصحاب الفضل الأكبر والذين لم أكن ما عليه لولاهم.

لأصدقائي الذين تقاسمت معهم أجمل لحظات حياتي.

أساتذتي الكرام في قسم الأمراض الجلديّة والزهريّة على جهودهم ودعمهم الدائم.

أستاذي المشرف على البحث الأستاذ الدكتور نضال حمّادي على دعمه وفضله الكبير.

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

<u>الجزء الأول: الدراسة النظريّة:</u>

الفصل الأول: التهاب الجلد المثيّ.....(8)

- **أولاً: مقدمة.....(9)**
- **ثانياً: الآليّة الإمراضيّة.....(12)**
- **ثالثاً: التظاهرات السريريّة.....(22)**
- **رابعاً: التشخيص التفريقي.....(29)**
- **خامساً: التشريح المرضي.....(32)**
- **سادساً: حالات خاصة.....(33)**
- **سابعاً: الإنذار.....(36)**

الفصل الثاني: علاج التهاب الجلد المثيّ.....(37)

- **أولاً: العلاج عند الرضع.....(38)**
- **ثانياً: العلاج عند البالغين.....(39)**
- **ثالثاً: الفلوكونازول.....(41)**
- **رابعاً: التيربينافين.....(46)**

الجزء الثاني: الدراسة العمليّة:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(51)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائيّة.....(55)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(80)

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات.....(84)

- **صور الحالات السريريّة.....(85)**
- **المراجع.....(93)**
- **الملاحق.....(105)**

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	انتشار التهاب الجلد المثيّ	(10)
الشكل (2)	أشيع أماكن التهاب الجلد المثيّ	(11)
الشكل (3)	الآلية الإمراضيّة في التهاب الجلد المثيّ	(12)
الشكل (4)	المالاسيزيا	(13)
الشكل (5)	بعض أنواع المالاسيزيا	(14)
الشكل (6)	إمراضيّة المالاسيزيا	(16)
الشكل (7)	دور المناعة في التهاب الجلد المثيّ	(19)
الشكل (8)	أشيع أماكن التهاب الجلد المثيّ عند الرضع	(23)
الشكل (9)	قبعة المهد	(23)
الشكل (10)	التهاب الجلد المثيّ عند الرضع	(24)
الشكل (11)	التهاب الجلد المثيّ عند الفروة	(25)
الشكل (12)	الإكليل المثيّ	(26)
الشكل (13)	التهاب الجلد المثيّ الشبيه ببتلات الأزهار	(28)
الشكل (14)	التهاب الجلد المثيّ في الثنيات	(29)
الشكل (15)	التشريح المرضي لالتهاب الجلد المثيّ	(33)
الشكل (16)	الصداف المثيّ	(34)
الشكل (17)	الأحمريّة التوسفيّة عند الرضع	(35)
الشكل (18)	مبادئ علاج التهاب الجلد المثيّ	(41)
الشكل (19)	آليّة عمل الفلوكونازول	(42)
الشكل (20)	آليّة عمل التيربينافين	(46)

قائمة الرسوم البيانية

الرقم	الرسم البياني	الصفحة
الرسم البياني (1)	العينة البدئية والنهائية	(56)
الرسم البياني (2)	توزع العينة حسب المجموعات	(57)
الرسم البياني (3)	توزع المرضى حسب الجنس	(59)
الرسم البياني (4)	توزع المرضى حسب العمر	(61)
الرسم البياني (5)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	(63)
الرسم البياني (6)	توزع المرضى حسب تبدلات الحمامى	(65)
الرسم البياني (7)	توزع المرضى حسب تبدلات الحطاطات	(67)
الرسم البياني (8)	توزع المرضى حسب تبدلات الوسوف	(69)
الرسم البياني (9)	توزع المرضى حسب تبدلات الحكة	(71)
الرسم البياني (10)	توزع المرضى حسب متوسّط مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ	(77)
الرسم البياني (11)	توزع المرضى حسب درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ	(79)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	مشعر Seborrhic dermatitis severity index	(53)
الجدول (2)	درجة التهاب الجلد المثيّ	(54)
الجدول (3)	توزع المرضى حسب الجنس	(58)
الجدول (4)	توزع المرضى حسب العمر	(60)
الجدول (5)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	(61)
الجدول (6)	توزع المرضى حسب تبدلات الحمامى	(64)
الجدول (7)	توزع المرضى حسب تبدلات الحطاطات	(66)
الجدول (8)	توزع المرضى حسب تبدلات الوسوف	(68)
الجدول (9)	توزع المرضى حسب تبدلات الحكة	(70)
الجدول (10)	توزع المرضى حسب التحسن التام في كل منطقة إصابة	(73)
الجدول (11)	توزع المرضى حسب النكس في كل منطقة إصابة	(75)
الجدول (12)	توزع المرضى حسب متوسّط مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ	(76)
الجدول (13)	توزع المرضى حسب درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ	(78)
الجدول (14)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(82)

قائمة المصطلحات

SDSI	Seborrhic Dermatitis Severity Index
M.restricta	Malassezia Restricta
M.globosa	Malassezia Globosa
M.furfur	Malassezia Furfur
M.sympodialis	Malassezia Sympodialis
M.pachydermatitis	Malassezia Pachydermatitis
FDA	Food And Drug Administration

-الملخص-

هدف البحث: يهدف البحث لمقارنة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد الدرجة عند البالغين السوريين.

مواد البحث وطرائقه: دراسة تجريبية، مستقبليّة، عشوائيّة ،مقارنة ، غير معماة ، شملت 40 مريضاً من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة في دمشق بتشخيص التهاب الجلد المثيّ بأعمار تتروا ح بين 15 إلى 55 عام على مدى عام 2022 – 2023، تم توزيع المرضى ضمن مجموعتين **المجموعة الأولى** تلقت العلاج بالفلوكونازول 300 ملغ مرة أسبوعيّاً لمدة 4 أسابيع، والمجموعة الثانية تلقت العلاج بالتيربينافين 250 ملغ مرة يومياً لمدة 4 أسابيع. تم تقييم المرضى قبل البدء بالعلاج وفي نهاية العلاج وبعد 6 أسابيع من نهاية العلاج.

النتائج: بلغ متوسّط العمر 22 سنة، ونسبة الذكور 62.5%، ومتوسط مدة الإصابة قبل العلاج 21.4 شهر، و بلغ متوسّط مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ عند نهاية العلاج في مجموعة التيربينافين 2.82 وفي مجموعة الفلوكونازول 3.13 (P value = 0.29)، كما بلغ متوسّط مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ بعد 6 أسابيع من العلاج في مجموعة التيربينافين 2.82 وفي مجموعة الفلوكونازول 4.17 (P value = 0.36). لم نشاهد تأثيرات جانبية في أي من المجموعتين.

الاستنتاجات: لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد الدرجة، وبالتالي يعتبر كل من الفلوكونازول والتيربينافين علاجاً فعالاً وآمناً لالتهاب الجلد المثيّ لدى البالغين.

الكلمات المفتاحية: التهاب الجلد المثيّ، الفلوكونازول، التيربينافين.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

التهاب الجلد المثيّ Seborrheic Dermatitis هو التهاب جلد حطاطي وسفي مزمن شائع يصيب المناطق الغنيّة بالغدد الزهمية كالوجه والفروة ومركز الصدر وأحياناً الثنيات الكبرى، يتظاهر سريرياً بلطخات أو لويحات محددة يختلف لونها من الأصفر الزهري إلى الأحمر أو البني المحمر ذات وسوف نخالية الشكل أو زهمية ، تكون الإصابة محددة لذاتها غالباً ويميل للنكس بدون تكرار العلاج.

له شكلان شكل طفلي محدد لذاته ويحدث بالأشهر الأولى من الحياة وهو يتراجع عفوياً، وشكل لدى البالغين سيره مزمن مع ذروة بين العقدين الرابع والسادس .(1)

يقدر انتشار التهاب الجلد المثيّ بحوالي 3.1 % من التعداد العام ، يصيب الجنسين لكنه أشيع لدى الرجال من النساء ، لا يميل التهاب الجلد المثيّ لإصابة عرق أكثر من آخر ، 88% من المرضى لديهم إصابة في الوجه ، بينما 70% تكون الإصابة لديهم في الفروة.(2)

التهاب الجلد المثي هو من أكثر الجلادات مشاهدةً عند المصابين بخمج باكر بفيروس نقص المناعة البشري المكتسب HIV،(3) وفيروس ابيضاض الدم بالخلايا التائية البشري HTLV1 (4) ويشاهد أيضاً عند مرضى الاضطرابات العصبية مثل داء باركنسون (5) و مرضى زرع الكلية (6) ومرضى أذيات النخاع الشوكي.(7)

لم يحدد بالضبط العامل الأساسي المسبب لهذا المرض ولكن يوجد العديد من العوامل المتهمة: الخمج الخمائري بالمالاسيزيا Malassezia، والإفراز المثيّ، والعوامل الوراثيّة والجينيّة، ورد الفعل المناعي غير الطبيعي، والتقلبات المناخية، والعوامل الهرمونية، واضطراب النقل العصبي، والاضطرابات النفسية، والاضطرابات الغذائية، والأدوية، وشذوذات التكاثر البشروي.(8 –10)

عادة الشكل السليم ذاتي الشفاء عند الرضع يستجيب للعلاج بالشامبو، المطريّات، الايميدازول الموضعي والستيروئيدات الموضعية الخفيفة إن دعت الحاجة.

عند البالغين يجب إعلام المريض بطبيعة هذا المرض الناكسة وبإن أساس المرض هو الضبط وليس الشفاء.

يوصى المريض بالغسل المتكرر بالماء والصابون فهو مفيد لأن إزالة الليبيدات يزيل ركائز الخمائر. تعالج القشرة بالاستعمال المنتظم لمستحضرات الشامبو الطبيّة والتي تغطي خمائر المالاسيزيا بما فيها مستحضرات سلفيد السيلينيوم، زنك البريثيون، الكيتوكونازول، والقطران و يجب تجنب المستحضرات العطرية وذات الأساس الكحولي ومقويات الشعر.

يفيد استعمال حمض الصفصاف 5% في حالات القشرة الشديدة والتوسف الدائم أو التجلب كما يمكن السيطرة على التبدلات الالتهابيّة الحادّة بالستيروئيدات الموضعيّة الخفيفة مع تجنب الاستعمال المطوّل لها أو استخدام الستيروئيدات القويّة لأن احتمال النكس يصبح أكبر وكذلك قد يحدث عد ستيروئيدي أو التهاب جلد ما حول الفم ، تعد مثبطات المناعة الموضعية (التاكروليموس،البيمكروليموس) معالجات فعالة وبشكل خاص على الوجه وذلك لتجنب الاستخدام المفرط للستيروئيدات الموضعيّة.

مضادات الفطور الجهازية (الآزولات والتيربينافين) يحتفظ بها للحالات المتوسطة والشديدة ، في الحالات المعندة قد تكون الستيروئيدات الجهازية ضرورية، ويمكن استخدام أشواط من العلاج بال UVB أو PUVA في الحالات غير المستجيبة.(11 ،12)

الفلوكونازول مضاد فطري يثبط انزيم demethylase_a_14 في سبيل اصطناع الأرغوستيرول وبالتالي عدم تشكل الأرغوستيرول وتراكم اللانوستيرول. يؤثر بالدرجة الأولى على الخمائر ثم على الفطور الجلديّة. التأثيرات الجانبيّة الأشيع: غثيان ، اقياء ، ارتفاع خمائر الكبد و نادراً ما يسبب الفلوكونازول لانظميات قلبيّة أو سميّة كبديّة مميتة وهي أقل احتمالاً مقارنة مع غيره من الآزولات.(13)

التيربينافين هو مضاد فطري يثبط أنزيم سكوالين إيبوكسيداز وبذلك يحصر الاصطناع الحيوي للأرغوستيرول في الغشاء الخلوي مما يثبط اصطناع الجدار الخلوي الفطري وبالتالي موت الخلية. التأثيرات الجانبية الأشيع: أعراض معديّة معويّة وقد يحدث صداع ، حكة ، طفح ، اضطراب حاستي الشم والتذوق ، ارتفاع خمائر الكبد.(14)

2.بعض الدراسات السابقة:

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة **<Alizadehet al>**[13] في إيران عام 2014 التي شملت 64 مريض التهاب جلد مثيّ متوسّط لشديد. تم تقسيم المرضى لمجموعتين: مجموعة الفلوكونازول 300 ملغ مرة أسبوعياً لمدة شهر وشملت 32 مريضاً، ومجموعة التيربينافين 250 ملغ مرة يومياً لمدة شهر وشملت 32 مريضاً. تم قياس مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ قبل العلاج وعند نهايته وبعد أسبوعين. كانت قيمة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ في مجموعة التيربينافين قبل العلاج 25,64 وعند نهايته 3,81 وبعد أسبوعين5,05. كانت قيمة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ في مجموعة الفلوكونازول قبل العلاج 27,07 وعند نهايته 6,64 وبعد أسبوعين7,17. لم تحدث تأثيرات جانبية عند أي من المجموعتين. وجدت هذه الدراسة أن كلاً من التيربينافين والفلوكونازول يعتبر علاجاً فعالاً وآمناً لالتهاب الجلد المثيّ المتوسّط إلى الشديد.

3. مشكلة البحث:

يمكن علاج الحالات الخفيفة من التهاب الجلد المثيّ موضعيّاً بمعالجات متنوعة بينما بالنسبة للحالات المتوسّطة إلى الشديدة فيجب البحث عن العلاجات الأكثر فعاليّة، لذلك تم إجراء هذا البحث لتقييم فعاليّة مضادات الفطور الجهازية (الفلوكونازول والتيربينافين).

4.هدف البحث:

مقارنة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين فمويّاً لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسّط لشديد.

5.أهمية البحث:

يتصف التهاب الجلد المثيّ بطبيعته المزمنة التي قد تؤدي لمشاكل تجميليّة ونفسيّة.

تعالج الحالات الخفيفة موضعيّاً بمعالجات متنوعة أما الحالات المتوسّطة إلى الشديدة فتحتاج البحث عن بدائل علاجية أكثر فعالية من بينها مضادات الفطور الجهازية.

6.مسوغات البحث:

الحصول على بدائل علاجيّة أخرى متوفرة فعالة ذات تكلفة محدودة وتأثيرات جانبية قليلة من أجل علاج التهاب الجلد المثيّ.

7.محددات البحث:

يوجد بعض المحددات في هذا البحث ومنها: صغر العينة المدروسة، وعدم تغطية الفئات العمرية كلها.

8.حدود البحث:

- العينة: 40 مريضاً فقط
- الحد الزماني: عام فقط (2022 – 2023)
- الحد المكاني: مستشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة في دمشق

9.منهج البحث وأدواته:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة. **Experimental prospective randomized comparative non-blinded trial.**

تم تقييم شدة التهاب الجلد المثيّ باستخدام المشعر التالي: Seborrhic dermatitis severity index حيث شمل الفحص السريري ثلاث مناطق (الفروة ،الوجه والصدر، عبر أربع مشعرات سريرية (الحمامى والوسوف والحكة والحطاطات) وتم إعطاؤها قيم متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة المتغير المدروس (القيمة 0 لا إصابة ، القيمة 1 إصابة خفيفة ، القيمة 2 إصابة متوسطة ، والقيمة 3 إصابة شديدة).

ثم تم حساب قيم مشعر التهاب الجلد المثيّ في كل فترة من الفترات الزمنية المدروسة لكل مريض و مريضة في عينة البحث كما في المعادلة التالية: قيمة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ في كل فترة لكل مريض = (مجموع قيم درجات كل من الحمامى والحطاطات والوسوف والحكة في كل من فروة الرأس والوجه والصدر) في الفترة الزمنية نفسها للمريض نفسه.

ثم تم تحديد درجة التهاب الجلد المثيّ عموماً في كل من الفترات الزمنية المدروسة لكل مريض ومريضة في عينة البحث، حيث قيم مشعر التهاب الجلد المثيّ الأقل من 8 يعتبر خفيف ويأخذ القيمة 1 ، وقيم مشعر التهاب الجلد المثيّ من 8 حتى 16 يعتبر متوسط ويأخذ القيمة 2 ، وقيم مشعر التهاب الجلد المثيّ الأكثر من 16 يعتبر شديد ويأخذ القيمة 3.

تم توزيع المرضى ضمن مجموعتين:

المجموعة A ستتلقى العلاج بالفلوكونازول 300 ملغ مرة أسبوعياً لمدة 4 أسابيع.

المجموعة B ستتلقى العلاج بالتيربينافين 250 ملغ مرة يومياً لمدة 4 أسابيع.

تم تقييم المرضى قبل البدء بالعلاج وفي نهاية العلاج وبعد 6 أسابيع من نهاية العلاج.

تم تسجيل التأثيرات الجانبية أثناء وفي نهاية العلاج.

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

- ❖ الفصل الأول: يتحدث عن النهاب الجلد المثيّ من حيث الانتشار والآليّة الإمراضيّة والمظاهر السريريّة والتشريح المرضي والتشخيص التفريقي.
- ❖ الفصل الثاني: يتحدث عن علاج التهاب الجلد المثيّ عند الرضع وعند البالغين وعن التيربينافين والفلوكونازول.

- ❖ بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة الفعاليّة والتأثيرات الجانبيّة لكل من التيربينافين والفلوكونازول في علاج التهاب الجلد المثيّ عند البالغين، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالميّة ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظريّة

الفصل الأول

التهاب الجلد المثيّ

أولاً: مقدمة:

1-1- التعريف Definition:

هو التهاب جلد مزمن ناكس شائع يصيب المناطق الغنيّة بالغدد الزهميّة كالوجه والفروة ومركز الصدر والثنيات والمنطقة الشرجية التناسلية ، يطلق عليه أيضاً اسم التهاب الجلد الوبيغائي Pityrosporal Dermatitis والتهاب الجلد في المناطق المثيّة Dermatitis of the Sebaceous Area.

1-2- الوبائيات Epidemiology:

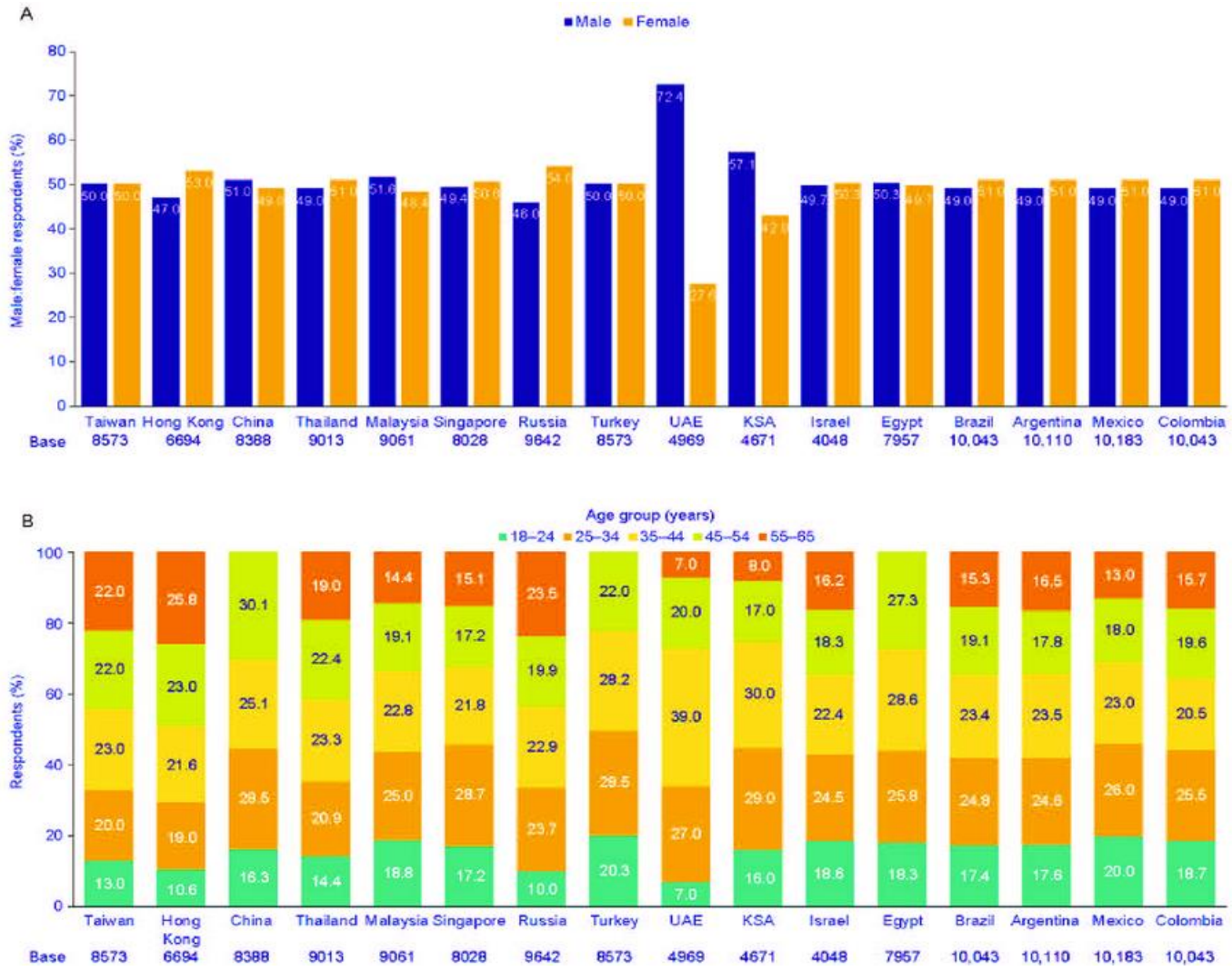
يقسم التهاب الجلد المثيّ حسب المرحلة العمرية إلى قسمين:

الأول : يصيب الرضع في أول ثلاثة أشهر من الحياة وهو يتراجع عفويّاً .

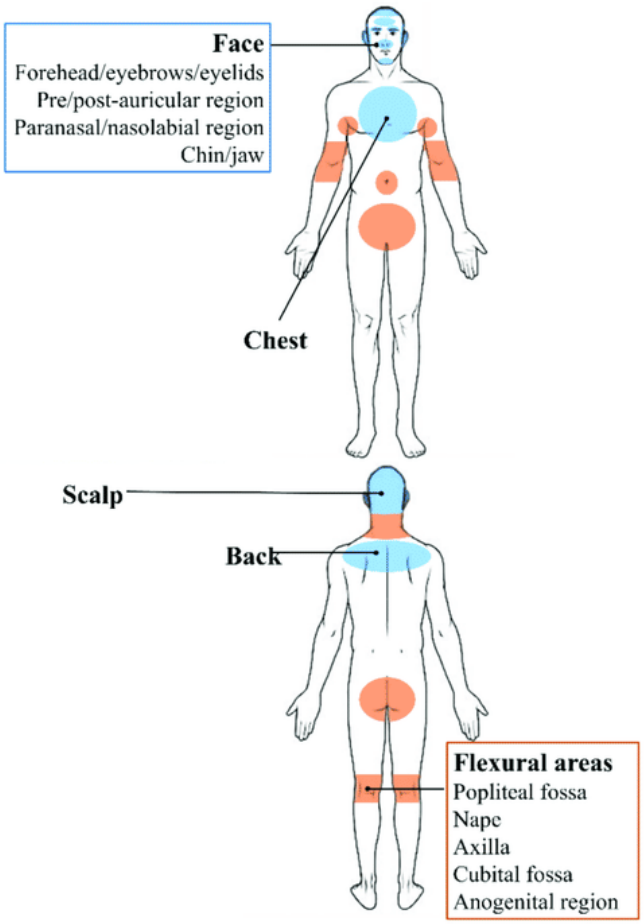
الثاني : يصيب البالغين لكنه يتصف بالإزمان مع ذروة حدوث بعمر 30سنة لدى الرجال و 40-50 سنة لدى النساء(1).

يقدر انتشار التهاب الجلد المثيّ بحوالي 1 – 3 %من التعداد العام ، ولكن الدرجات الخفيفة من وسوف الفروة أكثر شيوعاً ، يصيب كلا الجنسين غير أنه أكثر شيوعاً عند الذكور منه عند الإناث في كل الفئات العمرية، لا يميل التهاب الجلد المثيّ لإصابة عرق أكثر من آخر. تحدث إصابة الوجه لدى 88% من المرضى، بينما 70% تكون لديهم الإصابة في الفروة (2).

التهاب الجلد المثيّ هو من أكثر الجلادات مشاهدة عند المصابين بخمج باكر بفيروس نقص المناعة البشري المكتسب HIV بنسبة 17% ل83% (3) وفيروس ابيضاض الدم بالخلايا التائية البشري HTLV1 (4) ويشاهد أيضاً عند مرضى الاضطرابات العصبية مثل داء باركنسون (5) ومرضى زرع الكلية (6) ومرضى أذيات النخاع الشوكي(7).



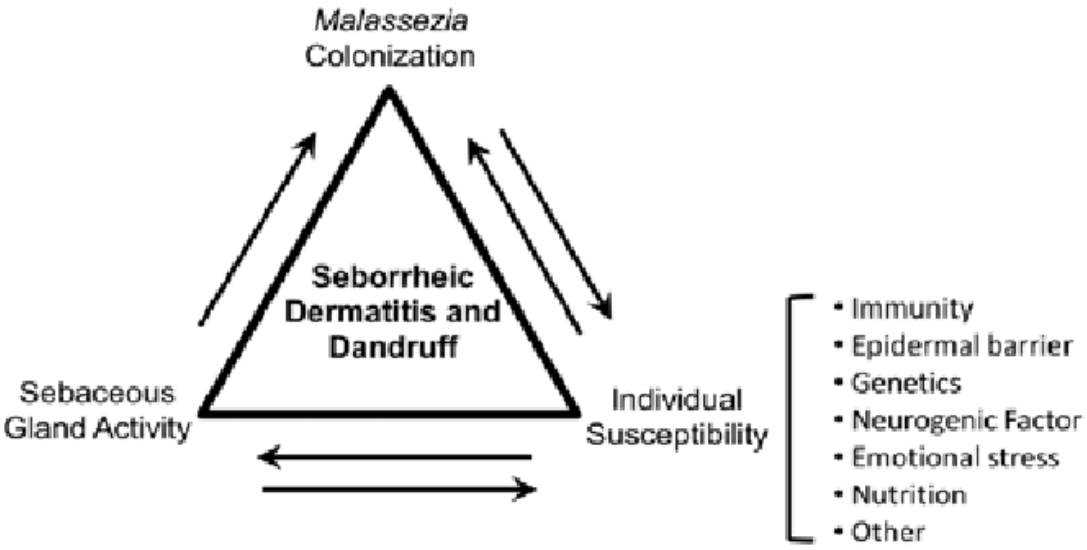
الشكل (1) انتشار التهاب الجلد المثيّ(2)



الشكل (2) أشيع أماكن التهاب الجلد المثيّ(2)

ثانياً: الآليّة الإمراضيّة Pathophisiology:

لم يحدد بالضبط العامل الأساسي المسبب لهذا المرض ولكن يوجد العديد من العوامل المتهمة: الخمج الخمائري بالمالاسيزيا Malassezia، والإفراز المثي، والعوامل الوراثية والجينية، ورد الفعل المناعي غير الطبيعي، والتقلبات المناخية، والعوامل الهرمونية، واضطراب النقل العصبي، والاضطرابات النفسية، والاضطرابات الغذائية، والأدوية، وشذوذات التكاثر البشروي(8-1) .



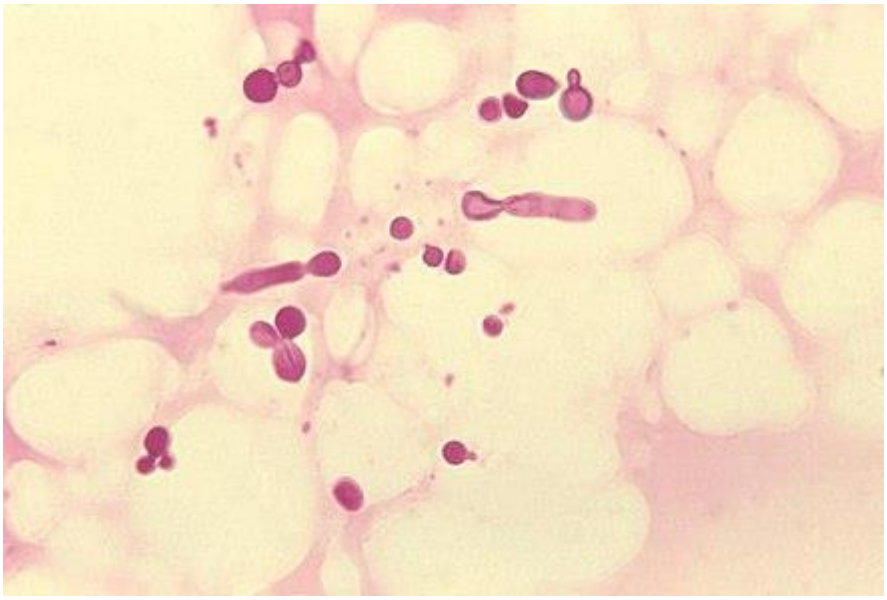
الشكل (3) الآليّة الإمراضيّة في التهاب الجلد المثيّ(1)

2-1-الخمج الخمائري بالملاسيزيا Malassezia:

2-1-1- مقدمة Introduction:

يطلق تعبير الخمائر على الفطور التي يكون الشكل المسيطر فيها وحيد الخلية وتنشأ بالتبرعم. المالاسيزيا (أو ما يدعى سابقاً بالوبيغاء pityrosporum) هي جنس من

الفطور توجد بشكل طبيعي على جلد الإنسان وكثير من الحيوانات، ولكن قد تسبب في بعض الأحيان حالات مرضيّة مثل النخاليّة المبرقشة والتهاب الأجربة بالوبيغاء ونخالية الفروة والتهاب الجلد المثيّ . (10,9)



الشكل (4) المالاسيزيا (9)

عند الولادة يكون الجلد عقيم بشكل عام ثم يبدأ باكتساب الفلورا خلال أول ثلاثة شهور من الحياة، بينما يقترح باحثون اكتساب الوليد لها عند عبوره أثناء الولادة، حيث سجل تواجدها عند 15%– 13 من الولدان خلال الأسبوع الأول من الحياة، بالإضافة لوجود عوامل تزيد هذا الاستعمار مثل الإرضاع الوالدي، مستحضرات العناية الجلدية خاصة المطريات والملابس الكتيمة.

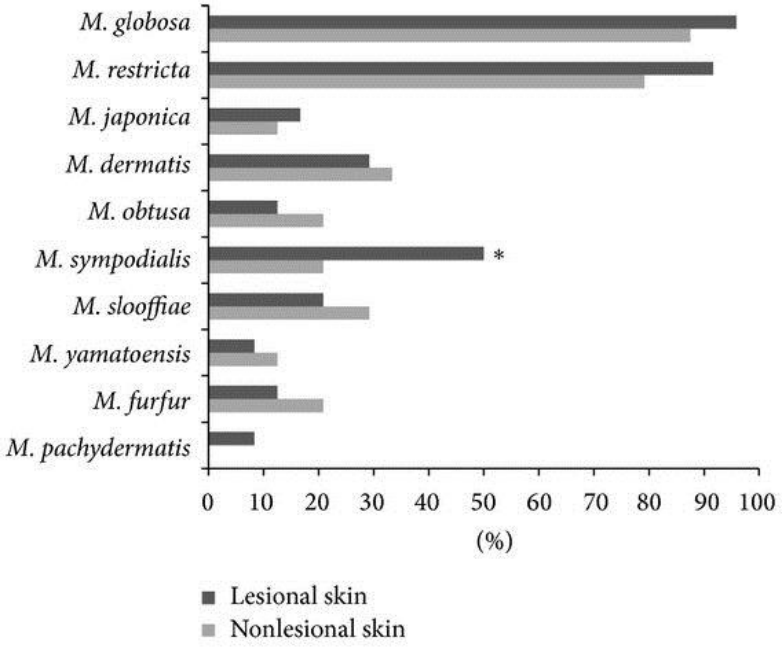
عند البلوغ يحدث زيادة في الإفراز الزهمي بفعل التحريض الأندروجيني للغدد الزهمية، مما يشجع الاستعمار بالمالاسيزيا حيث تصبح مكون طبيعي من فلورا الجلد عند البالغين.

إن توزع الملاسيزيا مرتبط بكثافة الغدد الزهمية، لذلك فإن الفروة والوجه ومقدمة القص والظهر والأذن الخارجية تحمل أعلى عدد من هذه الخمائر بينما لا تصاب الأظافر والمخاطيات(10,9).

٢-١-٢- وبائيات الملاسيزيا Epidemiology :

تعتبر الأنواع *M.restricta* و *M.globosa* وهما نمط مصلي من *M.furfur* الأكثر اتهاما في التهاب الجلد المثيّ حيث تم عزلهما بكثافة من فروة المصابين بالإضافة لإمراضيتهما في النخالية المبرقشة ونخالية الرأس.

تعتبر *M.sympodialis* أكثر أنواع الملاسيزيا تواتراً في المشاهدة عند البشر كفلورا طبيعية حيث أظهرت دراسة وبائية أن 97%من الأفراد البالغين الطبيعيين هم حملة لها في الفروة بينما 92% هم حملة لها في منطقة الجذع. (10)



الشكل (5) بعض أنواع المالاسيزيا (10)

2-1-3- خصائص الملاسيزيا Characteristics :

تكون مستعمرات الملاسيزيا ذات لون كريمي، تميل في بعض الأوقات لتعطي لون أصفر برتقالي، مع وجود تنوع هائل في أشكال المستعمرات .إن هذه العضية محبة للدسم

بشكل مجبر، يمكن زرعها في وسط عادي إذا ما غطي السطح بزيت الزيتون، مع إضافة الصادات والسيكلوهكزاميد لوسط الزرع لتثبيط نمو العضيات الأخرى، كما أنها تزرع على وسط سابورو دكستروز آغار أو على وسط مالت أو على وسط ديكسون المعدل. نمو هذه العضيات هوائي، ودرجة الحرارة المثلى لنموها هي 35 – 37 درجة مئوية، رغم أنها قادرة على النمو في درجة حرارة قدرها 27 درجة مئوية(10,9).

تقوم الملاسيزيا باستثناء M.pachydermatitis باستقلاب الحموض الدسمة الطويلة السلسلة المشبعة مثل حمض الأوليك والشحوم الثلاثية عبر قدرتها على إفراز الليباز والفوسفولياز lipases و phospholipases وتنتج حموض دسمة حرة، تتميز M.furfur بإنتاج أحماض دسمة ثنائية الكربوكسيل طويلة السلسلة مثل حمض الأزليك والذي يثبط إنتاج الميلانين ويسبب نقص تصبغ. إن تشكيل حمض الأزليك يضعف وظيفة حاجز البشرة ويسبب الوسوف(10,9).

2-1-4- إمراضية الملاسيزيا Pathogenesis:

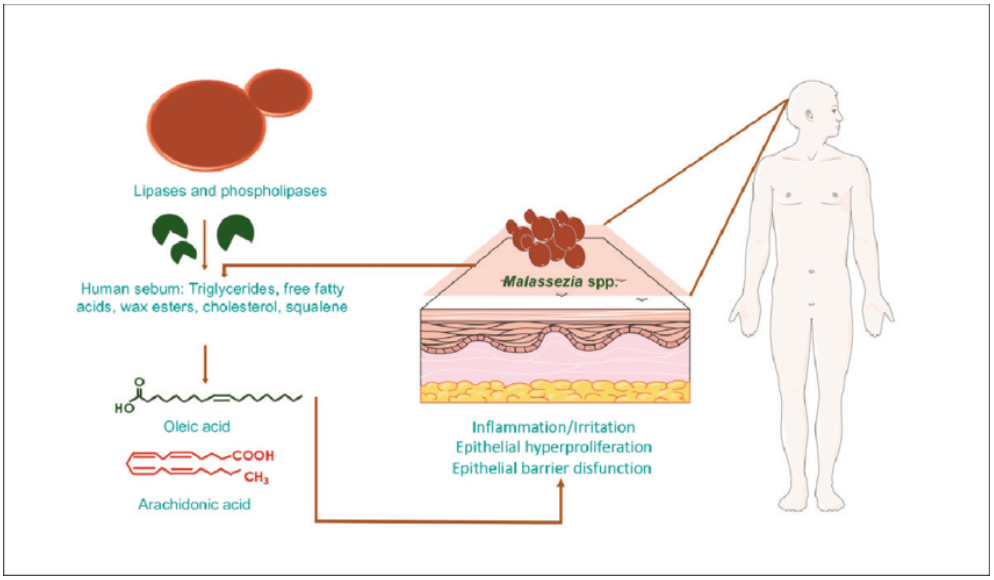
تعتبر الملاسيزيا في طورها الخمائري رمامة غير ممرضة وتصبح ممرضة عندما تتحول إلى الطور الخيطي، بعض أنواع الملاسيزيا المشكلة للفلورا الجلدية لديها قدرة إمراضية عالية وتستطيع أن تتحول إلى الطور الخيطي بسهولة.

إن حدوث الأعراض السريرية يعتمد على العوامل التي تسمح بهذا التحول وأهم هذه العوامل: المستويات العالية من الزهم، التعرق الزائد، تطبيق الزيوت، نقص التغذية، الحمل أو العلاج بموانع الحمل الفموية، إعطاء الستيروئيدات الجهازية أو الإصابة بداء كوشينغ، الصادات الحيوية أو مثبطات المناعة (15).كما أن الإصابة المتعددة داخل أفراد العائلة في بعض الأمراض كالنخالية المبرقشة تقترح التأهب الوراثي للأصابة بالخمج(10).

من الأمور التي تدل على دور الملاسيزيا في التهاب الجلد المثيّ:

- ❖ الاستجابة السريرية عند المعالجة بمضادات الفطور مثل الكيتوكونازول، وذلك بالتزامن مع نقص تعداد الخميرة وعودة ارتفاعها عند النكس.
- ❖ تواجد المالاسيزيا بكثافة في مناطق الجلد الغنيّة بالدهون هو المسؤول عن إمراضيتها، حيث تقوم بتدرك الكوليسترول و الشحوم الثلاثية لتعطي مستقلبات سامة وليباز ومنتجات الأوكسجين المرجع.
- ❖ لوحظ حدوث التهاب الجلد المثيّ عند مرضى التهاب الأجربة بالوبيغاء والنخالية المبرقشة بنسبة أعلى من غيرهم(16) .

ولكن لايزال الدور الإمراضي للمالاسيزيا مثار جدل ، حيث قد يكون الجلد السليم حاملا لمستويات من المالاسيزيا مشابهة لتلك في الجلد المصاب كما أن عدد الخمائر لا يتناسب دوماً مع شدة المرض وكذلك لم يثبت وجود مستوى أعلى من الخمائر عند مرضى HIV مقارنة بالأسوياء. هذا ما جعل بعض الباحثين يرفضون الدور الإمراضي للمالاسيزيا مستدلين كذلك بأن الكيتوكونازول لديه أيضا فعالية مضادة للالتهاب مساوية للهيدروكورتيزون 1% قد تكون هي المسؤولة عن التحسن السريري لالتهاب الجلد المثيّ .(17)



الشكل (6) إمراضية المالاسيزيا (10)

2-2- العوامل الوراثية والجينية Genetics:

سجلت القصة العائلية في كثير من حالات التهاب الجلد المثيّ وهي متهمة بشكل مؤكد في الإمراضيّة، لكن لا يوجد نمط محدد للوراثة، سجلت حديثاً طفرة znf750 المرمزة لبروتينzincfinger (C2H2) عند مرضى لديهم اندفاع شبيه بالمثيّ ،(18) كما لوحظ وجود ارتباط بين التهاب الجلد المثيّ وHLA-A*32 وHLA-B*18 .(19) لوحظ انتشار بنسبة 31%عند مرضى متلازمة داونDown Syndrome . (20)

2-3- الإفراز المثيّ Sebaceous Secretion :

تكون الغدد الزهمية فعالة عند الولادة ولكن عندما ينقطع التحريض بالأندروجينات الوالدية في الشهر السادس وسطيا تصبح غير فعالة وذلك لمدة 9 – 12سنة وهذه الملاحظة مهمة في العلاقة مع سن حدوث التهاب الجلد المثيّ(21,22).

إن ميل المرض لإصابة المناطق المثية بالإضافة لتحسن الأعراض السريرية لالتهاب الجلد المثيّ لدى مرضى داء باركنسون الذين لديهم إفراز زهمي زائد عند إعطائهم مركبات الليفودوبا، وأيضا التحسن المشاهد عند معالجة الحالات الشديدة من التهاب الجلد المثيّ بالريتنوئيدات الجهازية والتي تسبب ضمور في الغدد الزهمية بالإضافة إلى أن بشرة المصابين تحمل مستويات عالية من الشحوم الثلاثيةTG والكوليسترول هو الذي دفع الباحثين لاتهام الإفراز المثيّ بلعب دور في إحداث هذا المرض.

2-4- المناعة Immunology:

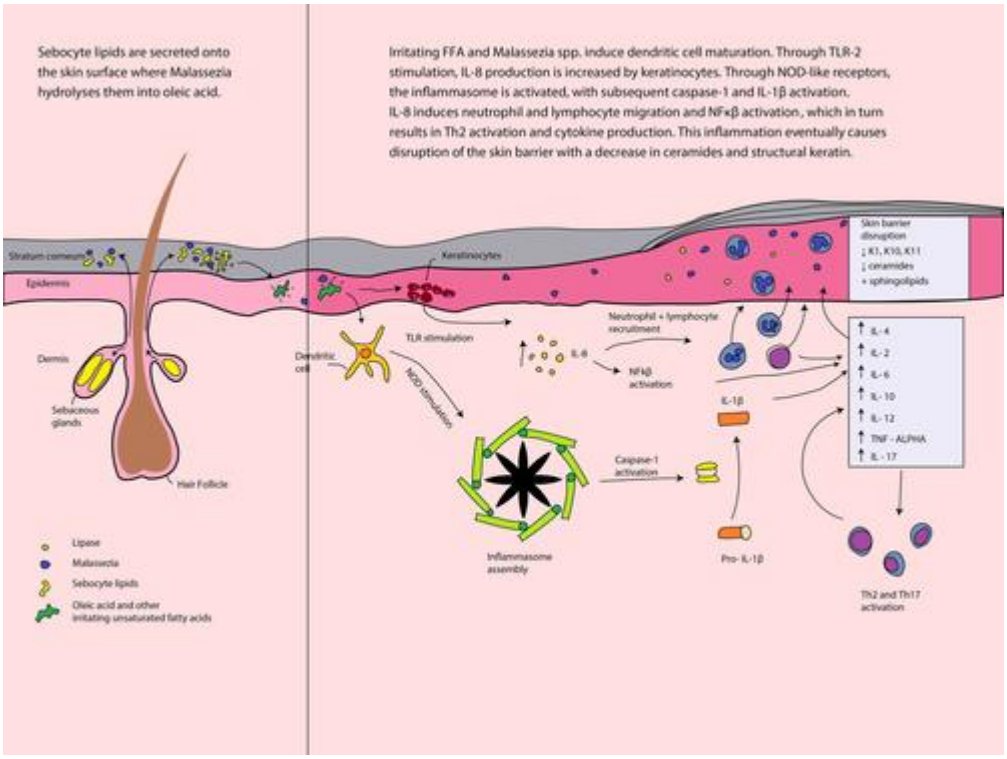
الكثير من مرضى التهاب الجلد المثيّ لديهم مستويات طبيعية من خمائر المالاسيزيا ولكن مع رد مناعي غير طبيعي سواء للخمائر نفسها أو مستقلباتها من حمض

الأراشيدونيك و الليباز ومنتجات الاوكسجين المرجع، مما يؤدي لزيادة في الخلايا القاتلة الطبيعية، بينما يحدث نقص في استجابة الخلايا التائية المساعد عند مقارنتهم مع مجموعة الشاهد(23) .

تبدل الاستجابة المناعية الخلوية التائية ينتج عنه ارتفاع في مستويات IL10 مع نقص في كل من INFy و IL2. كما لوحظ أن الخلايا الكيراتينية يمكن أن تنتج وسائط قبل التهابية (إنترلوكين) IL - 12، IL - 8، IL - 6، IL - 1α عامل نخر الورم TNF - α بتحفيز مباشر من الملاسيزيا(24) .

إن إنتاج مستقلبات معدلة للمناعة قد تكون متهمة متل الملاسيزين malassezin و indole 3 - carbaledhyde في جلد المرضى مع التهاب مثي مترافق مع M. restricta. تعمل هذه المستقلبات كروابط لمستقبل هيدروكربون hydrocarbon receptor وهو مستقبل نووي ومنظم انتساخ لوظيفة مستقبل Toll-like (26,25) .

يعتقد بعض المؤلفين بأن اضطراب الفلورا، فعالية الليباز والجذور الأكسيجينية الحرة ترتبط بالإمراضيّة أكثر من تبدل الحالة المناعية(27).



الشكل (7) دور المناعة في لتهاب الجلد المثي (24)

2-5- العوامل الفيزيائية Pyisical Factors:

لوحظ دور التقلبات المناخية في حدوث تفاقم لهذا المرض، حيث يسوء في الشتاء وبداية الربيع ، بينما تحدث الأشعة فوق البنفسجية والتي مصدرها الشمس تحسناً وبالتالي يتحسن المرض في فصل الصيف ما لم تكن الحرارة والرطوبة شديدتين حيث يسوء المرض أيضاً بالتعرق الزائد لذلك فإن وجود العوامل التي تساعد على احتباس الزهم والعرق على سطح الجلد مثل الألبسة الكتيمة المصنوعة من النايلون والحرير الصناعي والصوف وفي حال السكن في غرف سيئة التهويّة وزائدة الدفء يتفاقم المرض نتيجة لازدياد التعرق(28).

2-6- العوامل الهرمونية Hormonal Factors:

يبدو تأثير الهرمونات الأندروجينيّة ذو علاقة وثيقة بالمرض لأسباب عديدة منها (29):

- ❖ يشاهد التهاب الجلد المثيّ 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 المثيّ بشكل كبير أثناء الحمل.
- ❖ أشيع عند الذكور في جميع الفئات العمرية منه عند الإناث.
- ❖ التهاب الجلد المثيّ شائع في الرجال الكهول والنساء 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.

2-7- الاضطرابات العصبية Neural Disorders:

ترتبط العديد من الإضطرابات العصبية مع التهاب الجلد المثيّ، غالبا تتتج الإمراضية عن اضطراب في حركة الوجه وتراكم الزهم، تتضمن داء باركنسون، الزهايمر، تكهف النخاع، الصرع، الإحتشاء الدماغي، التأخر العقلي، شلل الأطفال، الشلل الرباعي، بعد التهاب الدماغ، أذية العصب مثلث التوائم، وشلل العصب الوجهي.
كذلك الأدوية العصبية المسببة لأعراض باركنسونية تسبب التهاب جلد مثي مما يقترح أن النواقل العصبية قد تلعب دور في هذا المرض، كما لوحظ أنه عند علاج مرضى داء باركنسون بـLevodopa قد يؤدي إلى تحسن التهاب الجلد المثيّ أحياناً قد يكون ذلك بآلية إنقاص إفراز الزهم عند وجود فرط إفراز زهمي لكن ليس له تأثير في حال معدل الإفراز الطبيعي. (30,31)

2-8- الاضطرابات النفسية Psychological Disorders:

للشدة النفسية تأثير سيء على سير المرض، ويبدو المرض لدى الكثيرين كمشعر انفعالي لديهم، يعتبر الاكتئاب والجهد العاطفي واضطراب المزاج من المفاقمات. كما سجل معدل عالي عند الجنود في حال الحرب(32,33).

2-9- الأدوية Medicines:

توجد بعض الأدوية والتي تعتبر من مفاقمات التهاب الجلد المثيّ أو قد تسبب اندفاعات شبيهة بالتهاب الجلد المثيّ أهمها (34) السيميتيدن، هالوبيريدول، الكلوربرومازين، الليثيوم، أملاح الذهب، ميتيل دوبا، غريزيوفولفين،إيثوناميد، إنترفيرون ألفا، ميثوكسالين، بسورالين، فينوثيازين، والتي تحتوي على مجموعات السلفيدريل sulphydryl (35) groupsمثل.(captopril, d-penicillamine, gold sodium thiomalate) يحرض 5 flurouracil اندفاع شبيه بالتهاب الجلد المثيّ(36).

كان التهاب الجلد المثي من أكثر المضاعفات الجلدية المتكررة في دراسة طولية للمرضى مع عدوى فيروس الالتهاب الكبدي C معالجين بإنترفيرون ألفا interferon α وريبافيرين Ribavirin .(38,37)

تم الإبلاغ عن حالات من التهاب الجلد المثيّ في المرضى الذين يتلقون2 -IL (39-41) ، كما قد يكون التهاب الجلد المثي محرض بأدوية المعالجة الكيماوية (42-44).

2-10- شذوذات التكاثر البشروي Epitlelial Growth Abnormalities:

اقترح بأن فرط التكاثر البشروي أو عسر التقرن الذي يحدث في التهاب الجلد المثيّ عائد إلى زيادة نشاط الكالموديولين، والذي يشاهد أيضاً في الصداف ، هذا ما يفسر تحسن المرض على الأدوية المنظمة لعملية التقرن مثل الأزيليك أسيد(45).

2-11- الاضطرابات الغذائية Nutritional Factors:

لم تثبت علاقة التهاب الجلد المثي بأعواز الفيتامينات أو المعادن، ورغم أن مرضى عوز الزنك قد تظهر لديهم اندفاعات شبيهة بهذا المرض خاصة عند الرضع والتي تتحسن بتعويض الزنك(46).

كذلك الأمر في حال الرضع الذين لديهم عوز في البيوتين، البيوتينيداز والحموض الدسمة الحرة قد تظهر لديهم أيضا اندفاعات شبيهة بالتهاب الجلد المثي . (47)
ذكرت دراسة انخفاض مستويات فيتامين د المصلية عند مرضى الأكزيما المثيّة مع تحسن عند تعويضه(48).

ثالثاً: التظاهرات السريريّة Clinical Features:

3-1- التهاب الجلد المثيّ عند الرضع Neonatal Seborrheic Dermatitis:

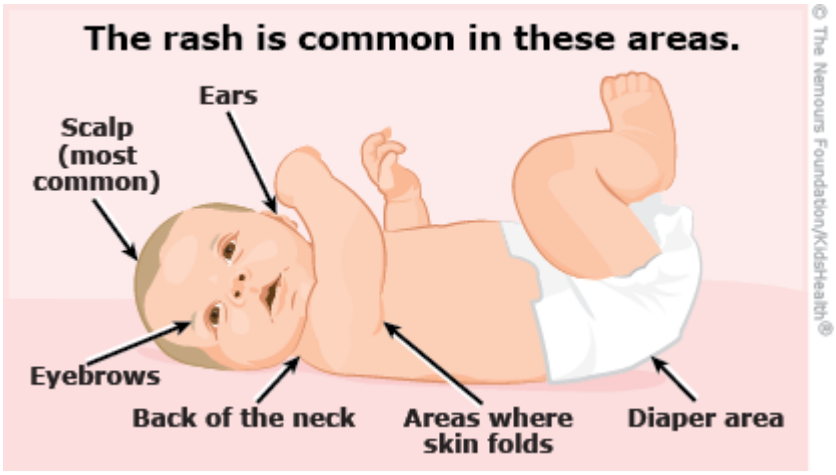
يظهر الاندفاع بشكل عام بين الأسبوع الثاني والشهر السادس من الحياة، ولكن بشكل أشيع بين الأسبوع الثالث والأسبوع الثامن، وهو يتناسب مع العمر الذي يزيد فيه إفراز المث، حيث يتراجع بعدها عفوياً حتى البلوغ.

يميل المرض في الفروة لإصابة قمة الرأس والمنطقة الجبهية، مع جلبات نازة و وحمامى بينما تكون إصابة الوجه أشيع في الجبهة والحاجبين والأجفان والطيات الأنفية الشفوية، تمتد الإصابة حول العنق وعلى جانبي الوجه إلى المنطقة الصدغية، وتكون إصابة المنطقة خلف الأذن هي الأكثر شدة، في المنطقة الحفاضية تشمل الإصابة الثنيات، وعلى الجذع تفضل الإصابة منطقة السرة، يتظاهر المرض على شكل مناطق من الحمامى واضحة الحدود مع وسوف. تكون آفات الفروة والثنيات متمادية ولكن في المناطق الأخرى تبدأ الآفات غالباً على شكل مناطق بيضوية أو مدورة صغيرة تمتد فيما بعد وتتلاقى.
تميل الوسوف لأن تكون ملتصقة ذات لون أصفر بني كبيرة الحجم دهنية الطبيعة على الفروة ولكنها تكون أصغر وأكثر بياضاً وأجف في المناطق الأخرى.

يعتبر البعض قبعة المهد cradle cap مرضاً منفصلاً عن التهاب الجلد المثيّ عند الولدان فيما يعتبرها البعض شكلاً منه.

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. أحيانا يظهر الاندفاع بشكل متزامن في الوجه والفروة والمنطقة الحفاضية ويميل للانتشار بسرعة خفيفة ليشمل الفروة والوجه والعنق والمنطقة الحفاضية والمنطقة الإبطية.

الحالة العامة للرضيع تكون جيدة والحكة خفيفة نسبياً على عكس التهاب الجلد التأتبي، ولا يحدث اضطراب في النوم والتغذية(49,50).



الشكل (8) أشيع أماكن التهاب الجلد المثيّ عند الرضع (50)



الشكل (9) قبعة المهد (50)



الشكل (10) التهاب الجلد المثيّ عند الرضع (50)

3-2- التهاب الجلد المثي عند البالغين Adults Seborrheic Dermatitis:

3-2-1- مقدمة Introduction:

يبدأ المرض بالظهور منذ البلوغ وقد يستمر حتى العقد السابع مع قمة في العقد الرابع.

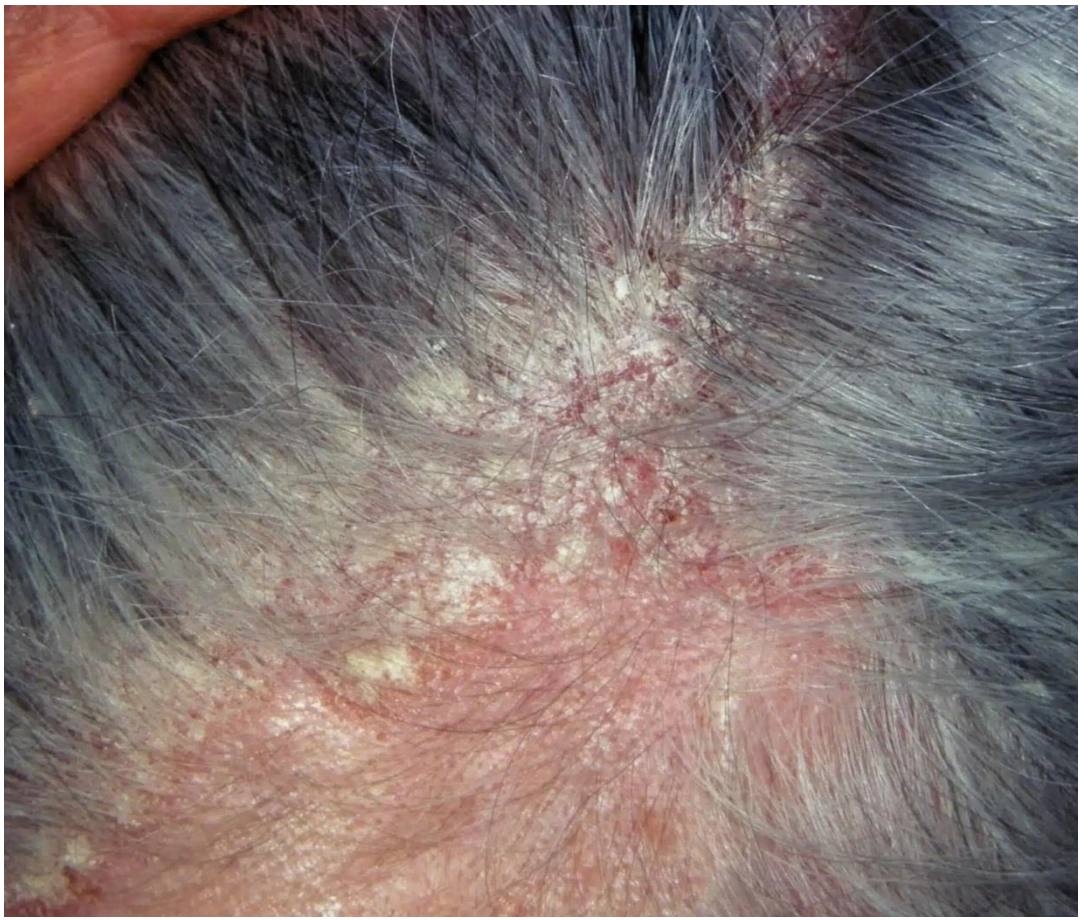
معظم أشكال التهاب الجلد المثيّ تشترك بتظاهرات محددة، وتشمل الإصابة الفروة والوجه والمنطقة أمام القص وبين الكتفين والثنيات، وتميل الآفات إلى كونها باهتة أو بلون أحمر مصفر ومغطاة بوسوف دهنية.

هناك أشكال سريرية مختلفة لالتهاب الجلد المثيّ عند البالغين تحدث بدرجات مختلفة من الشدة فهي متغيرة جداً مع ميل المرض إلى الإزمان والنكس، الأشكال الشديدة والواسعة من المرض قد تختلط بارتكاس أكزيمائي بعيد عن مكان الإصابة البدئية وخاصة أكزيما عسر التعرق والأكزيما القريصية، قد يأخذ المرض شكل مقوس أو ورقي وسفي، وقد يتحرض بالأدوية والتهاب الجلد الجرثومي الخمجي.

نادراً ما يتعمم التهاب الجلد المثيّ ويتحول إلى أحمرية، قد تكون الحكة شديدة وغير متناسبة مع العلامات السريرية وخاصة على فروة الرأس.(51,52)

3-2-2- الفروة Scalp:

نخالية الفروة هي التظاهرة الباكرة لالتهاب الجلد المثيّ، وفي مرحلة لاحقة يحدث احمرار حول الجريبات وتوسف تدريجي يمتد ليشكل لطخات محددة قد تبقى مبعثرة أو تجتمع لتشمل جزء أكبر من الفروة، وقد يمتد أمام الخط الجبهي للشعر ويسمى الإكليل المثيّ corona seborrhoeica. في الحالات المزمنة قد يكون هناك درجة من فقدان الشعر العكوس(53).



الشكل (11) التهاب الجلد المثي عند الفروة (53)



الشكل (12) الإكليل المثي (53)

3-2-3- الوجه Face:

يصيب التهاب الجلد المثي غالباً منتصف الوجه ليشمل بشكل وصفي الجزء الأنسي من الحاجبين، الجبهة، المقطب، الطيات الأنفية الشفوية وحول المنخرين، ويتظاهر بلطخ أو لويحات حمامية وسفية.

التهاب حواف الأجفان شائع، حيث تكون محمرة ومغطاة بوسوف بيضاء صغيرة، وقد تتشكل جلبات وتنفصل تاركة قرحات صغيرة تشفى مع تندب وتخرب الجريبات الشعرية للأهداب، قد يكون نقص التصبغ بارزاً في الأفراد ذوي البشرة الداكنة.(54)

3-2-4- الجذع Trunk:

تكون الآفة البدئية عبارة عن حطاطات جريبية حمراء بنية صغيرة مغطاة بوسوف دهنية، وقد تكون الاندفاعات واسعة الانتشار عند بعض المرض. يحدث توسع وتلاقي الحطاطات الجريبية لتعطي مظهر اندفاع متعدد الحلقات له وسوف نخالية ناعمة في المركز ووسوف دهنية أكبر في المحيط مع حطاطات حمراء داكنة.

تحدث أشكال مختلفة من التهاب الجلد المثيّ في الجذع، أشيعها هو الشكل التويجي (الشبيه ببتلات الأزهار petaloid) ويدعى كذلك لأن الآفات تأخذ شكل البتلات، يشاهد هذا الشكل عادة 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 فوق خط الشعر، وهو ليس حاك بشكل خاص ويشفى بشكل عفوي ولكن أبطأ من النخالية الوردية، عند بعض المرضى قد تصبح الآفات صدافية الشكل(55).



الشكل (13) التهاب الجلد المثي الشبيه ببتلات الأزهار (53)

3-2-5- الثنيات:

يحدث التهاب الجلد المثي في الثنيات بشكل أقل شيوعاً من التوضعات سابقة الذكر، وتتظاهر في الإبط والمغبن والناحية الشرجية التناسلية وتحت الثدي وفي السرة بشكل مذحي أي حمامى ذات حدود واضحة ولكن مع وسوف دهنية أقل، كما تتطور شقوق متجلبة في الطيات. و قد يتطور التهاب جلد ناز 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(56).



الشكل (14) التهاب الجلد المثي في الثنيات (56)

رابعاً: التشخيص التفريقي Differential Diagnosis:

في الحالات الوصفية يكون من السهل وضع التشخيص ولكن في بعض الحالات قد يكون صعباً حيث يتشابه سريرياً مع طيف واسع من الأمراض.

عند الرضع:

إن التهاب الجلد المثي هو تشخيص يجب وضعه 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 المنتثر، التهاب الجلد التأتبي، الصداف عند الولدان، عوز الزنك، عوز الكاربوكسيلاز المتعدد والأعواز المناعية البدئية.

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

التهاب الجلد التأتبي يميل ليصيب الوجنتين والساعدين والساقين بينما يعف عن المنطقة الحفاضية وباقي الثنيات، تكون الحكة أشيع وأكثر شدة في التهاب الجلد التأتبي ولكن يجب أن يبقى في الحسبان أن الحكة قد لا تكون دليلاً عند الولدان. الآفات المنتشرة بشكل واسع مع حكة شديدة وإصابة الراحتين والأخمصين تقترح إصابة الرضيع بعدوى الجرب(57) .

الصداف عند الرضيع يأخذ شكل لويحات حمامية واضحة الحدود ذات وسوف بيضاء غير زهمية مع ميل أقل لإصابة الثنيات، يعتقد أنه في نسبة قليلة من الحالات قد يكون التهاب الجلد المثيّ عند الولدان تظاهرة باكرة للصداف.

قد تتظاهر أدواء الخلايا الناسجة بلانغرهانس بشكل شبيه بالتهاب الجلد المثيّ وخاصة من حيث التوضع في الفروة والناحية المغبنية والإبطية، ولكن الفحص الدقيق يبدي أن الاندفاع في حالة أدواء الخلايا الناسجة بلانغرهانس 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 هامداً 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 الخلايا الناسجة بلانغرهانس يجب إجراء خزعة جلدية.

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 لاحقاً 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.

عند البالغين:

يتنوع التشخيص التفريقي لالتهاب الجلد المثي وذلك حسب المنطقة المصابة.

الفروة: الصداف، سعفة الفروة، التهاب جلد تماسي، قوباء.

الوجه: الوردية، التهاب جلد تماسي، قوباء، ذئبة حمامية قريصية، الساركوئيد، حساسية ضيائيّة دوائيّة.

الصدر والظهر: نخالية وردية، نخالية مبرقشة، ذئبة حمامية تحت حادة، صداف، التهاب الأجربة بالوبيغاء، داء داريه.

الثنيات: المذح، الوذح، سعفة الجسد، صداف مقلوب، التهاب جلد تماسي، الفقاع العائلي الحميد.

المعمم: عدوى الجرب، سفلس ثانوي، فقاع ورقي، فقاع حمامي، اندفاع دوائي.

الأحمرية: صداف، التهاب جلد تماسي، أحمرية دوائية، لمفوما جلدية، نخالية حمراء شعرية، التهاب جلد سفعي مزمن.

قد تحدث آفات شبيهة بالتهاب الجلد المثي في حالات عوز الزنك والتهاب جلد النهايات المعوي، قد تتشابه اللمفوما الجلدية التائية في المرحلة المبكرة مع التهاب الجلد المثي وقد تسبب بعض الأدوية اندفاع يشبه التهاب الجلد المثي(58).

خامساً: التشريح المرضي Pathology:

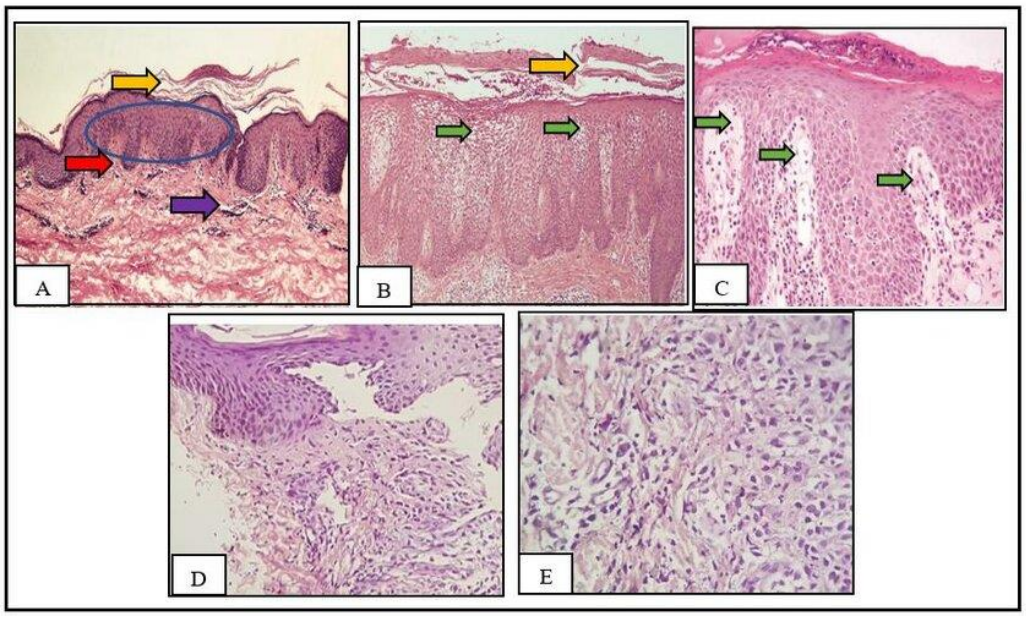
من الممكن الاعتماد على الخزعة في نفي العديد من الحالات الملتبسة مع التهاب الجلد المثيّ وذلك رغم طبيعته النسيجية غير النوعية، ولكن بشكل عام تبدي مظاهر مشتركة لكل من الصداف والتهاب الجلد المزمن. يتم فقدان معظم الطبقة المتقرنة خلال التثبيت

ومعظم خلاياها تكون خطلة التقرن، واعتماداً على المرحلة الزمنية لخزع الآفة تتراوح التظاهرات النسيجية بين الحادة وتحت حادة ومزمنة من التهاب جلد سفاجي.

المرحلة الحادة: فرط تقرن سوي التقرن مع خطل تقرن بؤري، شواك خفيف إلى متوسط مع سفاج بؤري خفيف الشدة، ويعد السفاج التظاهرة الأساسية التي تميز التهاب الجلد المثيّ عن الصداف. تبدي الأدمة رشاحة التهابية سطحية حول وعائية من لمفاويات وناسجات، ويبدو أن الحدثية البدئية هي التدفق الحليمي squirting papilla حيث يحدث توسع الشعريات في الحليمات الأدمية يتلوه هجرة الخلايا الالتهابية عبر جدار الوعاء إلى البشرة مما يحدث السفاج وهذا مشابه للشلال الالتهابي الذي يحدث في الصداف.

المرحلة تحت الحادة: عندما يتراجع الالتهاب تحدث زيادة في إنتاج الخلايا الكيراتينية وزيادة في التكاثر البشروي ويزداد التوسف، ويمكن ملاحظة وجود خمائر المالاسيزيا في الطبقة المتقرنة.

المرحلة المزمنة: يزداد فرط التنسج صدافي الشكل ويقل السفاج مما يجعل تمييزه عن الصداف صعباً. الدراسات تحت النسيجية كذلك تبدي تشابهاً مع الأكزيما القريصية أكثر من أكزيما التماس الأرجية أو التخريشية(59).



الشكل (15) التشريح المرضي لالتهاب الجلد المثيّ (59)

سادساً: حالات خاصة Special Cases:

6-1- التهاب الجلد المثيّ عند مرضى الإيدز AIDS:

يعتبر التهاب الجلد المثيّ من التظاهرات الأشيع والأبكر عند المرضى المصابين بعوز المناعة البشري المكتسب HIV حيث يمكن له أن يبدأ بالظهور بمجرد أن ينقص تعداد اللمفاويات التائية نمط ال CD4 عن 500خلية/مم ، كما يحدث عادة تفاقم لالتهاب الجلد المثي عند تطور المرض. وقد يحدث في وقت مبكر حيث يكون ذلك علامة سريرية أولية للإصابة بالفيروس ويجب إجراء اختبارات الفيروس لتقليل احتمال التشخيص المتأخر(61,60).

يعود إلى تحريض نمو الخمائر بشكل ثانوي للتثبيط المناعي لذلك يميلون لإبداء الأشكال الشديدة المنتشرة والأحمرية وكذلك المقاومة على المعالجات التقليدية. لوحظ بأن الاندفاع الوجهي البدئي من التهاب الجلد المثيّ يظهر لديهم بشكل طفح الفراشة ليشبه بذلك الاندفاع الوجهي في الذئبة الحمامية الحادة.

كما أن مرضى الإيدز المصابين بالتهاب الجلد المثي يميلون لإبداء المظاهر المزمنة في الخزعات النسيجية، حيث نلاحظ الإصابة الجريبية، يزداد خطل التقرن وقد يوجد عدد أكبر من الخلايا البلازمية والعدلات والغبار النووي ضمن البشرة خطلة التقرن بالإضافة لوجود النخر، وتكون أعداد خمائر الملاسيزيا أكبر في جلد مرضى التهاب الجلد المثيّ المصابين بالإيدز من مرضى التهاب الجلد المثيّ غير المصابين بالإيدز(62).

6-2- الصداف المثي Sebopsoriasis:

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 وضوحاً مع حواف أسمك

و أكثر تحديداً وبشكل مشابه تماماً لآفات الصداف. أما الخزعة النسيجية تعطي موجودات مشابهة للشكل المزمن من التهاب الجلد المثيّ(63).



الشكل (16) الصداف المثي (63)

6-3- الأحمرية التوسفية عند الرضع (داء لينير) (Leiner Erythroderma Desquamativum Disease)

أول من وصف هذة الحالة المثيرة للجدل هو Leiner في عام 1908وذلك عند رضيع مصاب بالتهاب جلد مثيّ شديد منتشر بشكل أحمرية. يكون الرضيع في حالة عامة سيئة حيث يحدث لديه ارتفاع حرارة، فقر دم، إسهال، إقياء، نقص وزن وقد تصل للموت أحياناً إن لم تعالج باكراً وبشكل مناسب بالإماهة الوريدية مع تنظيم الحرارة، بالإضافة للصادات عند وجود إنتان جرثومي ثانوي.

يوجد لداء لينير شكلين عائلي وغير عائلي، يرتبط النمط الوراثي عادة مع عوز عوامل المتممةc3\c4 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(64).



الشكل (17) الأحميّة التوسفيّة عند الرضع (64)

6-4- الأمراض المرافقة:

لوحظ ترافق التهاب الجلد المثي مع بعض الأمراض كنقص التروية القلبية ، (65) سوء التغذية، الصرع، البدانة، الكحوليّة وبشكل خاص التهاب البنكرياس الكحولي ،(66) وجدت بعض الدراسات ترافق التهاب الجلد المثيّ مع الاكتئاب ،القلق ، القمه العصبي , (67) ارتفاع ضغط الدم (68) وزيادة محتوى الدهون في الجسم (69). كما قد يكون التهاب الجلد المثي عامل تنبؤي للمتلازمة الاستقلابيّة (70).

سابعاً: الإنذار Prognosis:

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 أو الصداف أو عوز الزنك أو أدواء الخلايا الناسجة بلانغرهانس أو عوز مناعي، ولا

يوجد دليل أن الرضع المصابين به سيتكرر لديهم عند البلوغ(71) . بينما يكون السير مزمناً ناكساً عند البالغين، مع ميل للتفاقم عند مرضى الإيدز وباركنسون.

الفصل الثاني

علاج التهاب الجلد المثيّ

أولاً: العلاج عند الرضع:

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

يجب على 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 تقوبؤ ثانوي بالمبيضات او العنقوديات. بعد الحمام يجب استخدام مضادات الفطور الموضعية، حيث أبدى الكيتوكونازول الموضعي ٢% يومياً فعالية في نسبة عالية من الحالات ، حيث يطبق مرة أو مرتين مدة 10 – 14يوم، كما يجب تطبيق كريمات أو مراهم مطرية في أوقات أخرى خاصة في منطقة الحفاض (73,72).

في حال حدوث التهاب مطول يمكن استخدام ستيروئيد موضعي خفيف (مثل هيدروكورتيزون ١% بشكل رهيم أو دهون) لعدة أيام متبوعاً بإيميدازول موضعي (كيتوكونازول 2%رهيم أودهون أو شامبو)(74) .

في دراسة شملت 174 حالة من مرضى التهاب الجلد المثيّ عند الولدان المراجعين للعيادات الجلدية في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق كانت نسبة الشفاء عند استخدام تقريبا الستيروئيدات 84% وكانت النسبة عند استخدام مضادات الفطور 79% بينما بلغت النسبة 90%عند استخدام الستيروئيدات ومضادات الفطور معاً ، وتفوقت مضادات الفطور بقلة تأثيراتها الجانبية مقارنة بالستيروئيدات كما أن معدل النكس كان أقل عند استخدام مضادات الفطور(75).

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

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.

ثانياً: العلاج عند البالغين:

بما أن التهاب الجلد المثيّ عند البالغين يميل للسير المزمن الناكس فيجب إعلام المريض بطبيعة هذا المرض وبأن أساس العلاج هو الضبط وليس الشفاء وقد يتطلب المرض معالجة لعدة سنوات.

تعالج القشرة عادة بالاستعمال المنتظم لمستحضرات الشامبو الطبية و التي تغطي خمائر الملاسيزيا بما فيها مستحضرات سلفيد السلينيوم 1%-2.5% (76)، زنك البريثيون(77) الكيتوكونازول (78)، القطران (79) ، Ciclopirox (80)، كما أبدى محلول التيربينافين ١% فعالية أيضاً(81)

يفيد استعمال شامبو الكلوبيتازول بروبيونات 0.05%مرتين أسبوعياً بالتناوب مع شامبو الكيتوكونازول 2% في تدبير التهاب الجلد المثيّ متوسّط إلى شديد الدرجة في الفروة (82).

يفيد استعمال حمض الصفصاف 5% في حالات القشرة الشديدة والتوسف الدائم أو التجلب. التهاب الجلد المثيّ الحاد على الوجه والجذع يفيد استخدام مضاد فطري موضعي من زمرة الإيميدازول مثل كيتوكونازول ciclopirox olamine (83) ، أو الأليل أمينات مثل Naftifine (84) و terbinafine (85).

تفيد الستيروئيدات الموضعية الخفيفة ولكن يجب تجنب الاستعمال المطول للستيروئيدات الموضعية أواستخدام الستيروئيدات الموضعية القوية لأن احتمال النكس يصبح أكبر وكذلك قد يحدث عد ستيروئيدي او التهاب جلد ما حول الفم . تفيد مشاركة Hydrocortisone مع sertaconazole (86).

تعد مثبطات المناعة الموضعية مثل التاكروليموسtacrolimos والبيمكروليموس pimecrolimus معالجات فعالة (89,88,87) وبشكل خاص في التهاب الجلد المثيّ في الوجه وذلك لتجنب الاستخدام المفرط للستيروئيدات الموضعية.

تم استخدام الميترونيدوازول الموضعي بنجاح في علاج التهاب الجلد المثي(90) ففي دراسة شملت80 حالة من مرضى التهاب الجلد المثيّ في الوجه و المراجعين للعيادات

الجلديّة في مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة الجامعي في دمشق أظهرت أن الميترونيدازول جيل 1%علاج فعال وآمن ومكافئ للكيتوكونازول كريم 2% في معالجة التهاب الجلد المثيّ في الوجه ويمكن استخدامه كخيار فعال بديل عن الكيتوكونازول في حال عدم توافره(91).

أفادت دراسة على المرضى الذين يعانون من التهاب الجلد المثيّ في الوجه أن ٪8 من غلوكونات الليثيوم أكثر فعالية من ٪2 من الكيتوكونازول في إحداث هجوع للمرض(92).

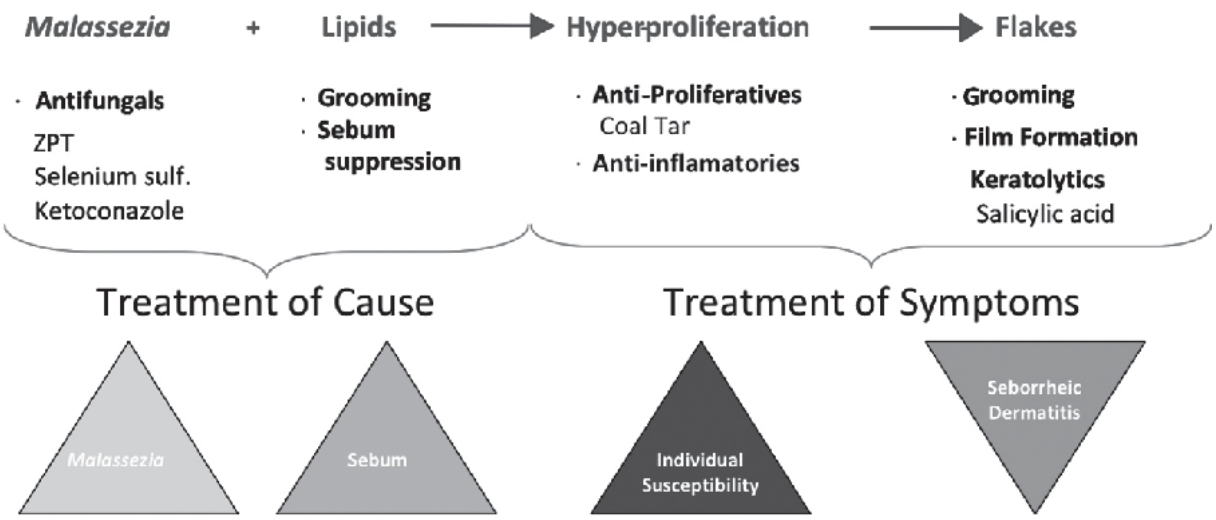
وقد أظهرت الدراسات في المختبر أن التركيزات العلاجية من غلوكونات الليثيوم لها تأثيرات مضادة للالتهاب على الخلايا الكيراتينية المزروعة مع زيادة الإفراز والتعبير عن انترلوكين10 وانخفاض التعبير عن TLR2و TLR4 (93).

كما أن مضاهئات فيتامين د3 (الكالسيبوتريول) تتمتع بمفعول مضاد التهاب ومضاد فطري معاً (94). استخدمت المركبات الحاوية على بروبيلين غليكول (95) ، بنزويل البيروكسيد (96) ،النيكوتين أميد ٪ ٤ (97) و Quassia amara % 4 (98). يعالج التهاب الجلد المثي في الثنيات معالجة المذح.

مضادات الفطور الجهازية (الآزولات والتربينافين) يحتفظ بها للحالات المتوسطة والشديدة (99–101).

قد يكون الإيزوتريتينوئين الفموي بجرعة خفيفة ولمدة 6 أشهر فعالاً أيضاً (102).

في الحالات غير المستجيبة يمكن استخدام أشواط من المعالجة بال UVB أو PUVA (103) و العلاج الضوئي الديناميكي بمركب indole-3-acetic acid الذي ينقص إفراز الزهم ويمتلك خصائص مضادة للالتهاب ومضادة للجراثيم (104) .

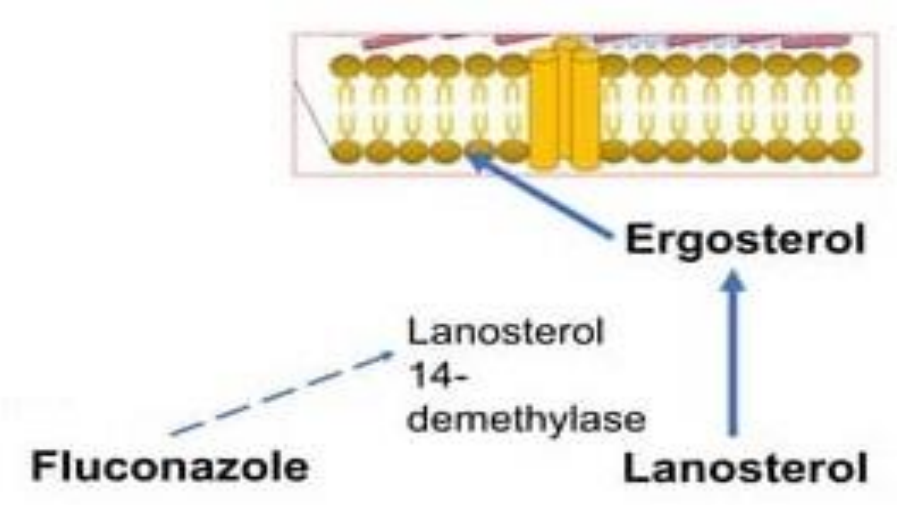


الشكل (18) مبادئ علاج التهاب الجلد المثيّ (81)

ثالثاً: الفلوكونازول:

3-1- آلية العمل Mechanism:

يتفاعل الفلوكونازول مع 14-ديميثيلاز 14-demethylase، وهو إنزيم السيتوكروم بي-450 P-450cytochrome المسؤول عن تحويل اللانوستيرول lanosterol إلى إرغوستيرول ergosterol .(105) ونظرًا لأن الإرغوستيرول يشكل جزءًا أساسيًا من غشاء الخلية الفطرية، فإن الفلوكونازول يثبط صنع الإرغوستيرول وبالتالي يسبب زيادة نفوذية الخلايا الفطرية cellular permeability. يعتبر أنزيم ديميثيلاز عند الثدييات أقل حساسية للفلوكونازول من أنزيم ديميثيلاز عند الفطريات. تقتصر فعالية الفلوكونازول على الخمائر yeasts والنوسجات Histoplasma، والبلاستوميسس Blastomyces، والكوكسيديا Coccidioides. بالإضافة إلى ذلك يتمتع الفلوكونازول بنشاط ممتاز ضد أنواع المبيضات candida والمستخفيات Cryptococcus.(105)



الشكل (19) آلية عمل الفلوكونازول (105)

3-2- الاستخدامات الطبية Medical Uses:

يعتبر الفلوكونازول أحد أفراد عائلة التريازول triazole وهو مضاد فطور شائع الاستخدام.(106) وقد تمت الموافقة عليه من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج داء المبيضات المهبلي vaginal candidiasis، وداء المبيضات الفموي البلعومي oropharyngeal candidiasis، وداء المبيضات المريئي esophageal candidiasis، والتهاب الصفاق peritonitis، والعدوى الجهازية بالمبيضات، بما في ذلك داء المبيضات في الدم candidemia، وداء المبيضات المنتشر disseminated candidiasis، والالتهاب الرئوي بالمستخفيات cryptococcal pneumonia، والتهاب السحايا بالمستخفيات cryptococcal meningitis. كما يستخدم كعلاج وقائي من حدوث داء المبيضات لدى المرضى الذين يتلقون زراعة نقي العظم والذين يتلقون العلاج الشعاعي أو العلاج الكيميائي السام للخلايا.(107)

تشمل الاستطبابات غير المعتمدة من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للفلوكونازول داء النوسجات histoplasmosis، وداء الكوكسيديا coccidioidomycosis. في الآونة

الأخيرة كان هناك زيادة في استخدام الفلوكونازول لعلاج إصابة العظام والمفاصل الناجمة عن فطور الكوكسيديا، والتهاب السحايا، والالتهاب الرئوي لدى المرضى ذوي المناعة المضعفة مثل المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.(107)

أثبتت الدراسات الحديثة أن الفلوكونازول أكثر فعالية في علاج التهابات الأنسجة الرخوة والتهابات الرئة من مضادات الفطور الآزولية الأخرى، وخاصة مع الالتهابات الناجمة عن فطور الكوكسيديا.(107)

3-3- التأثيرات الجانبية Side Effects:

تتضمن التأثيرات الجانبية المرتبطة بعلاج الفلوكونازول ما يلي :

التأثيرات الشائعة (≤1% من المرضى): الطفح الجلديrash ، الصداعheadache ، الدوار dizziness، الغثيانnausea ، الإقياءvomiting ، الألم البطنيabdominal pain ، الإسهالdiarrhea ، ارتفاع إنزيمات الكبد .elevated liver enzymes

التأثيرات قليلة الحدوث (0,1-1% من المرضى): فقدان الشهيةanorexia ، التعب fatigue، الإمساكconstipation.

التأثيرات النادرة (<0,1% من المرضى): قلة البولoliguria ، نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia، اضطراب الحسparaesthesia ، الصرعseizures ، الحاصة alopecia، متلازمة ستيفن جونسونStevens–Johnson syndrome ، نقص الصفيحاتthrombocytopenia ، السميّة الكبديّة الخطيرةserious hepatotoxicity ، تطاول المسافةQT prolonged QT interval ، متلازمة انقلاب الذرى torsades de pointes.(108،109)

قد يسبب علاج الفلوكونازول ارتفاعات مؤقتة خفيفة إلى متوسطة في مستويات إنزيمات الترانسفيراز، وهو سبب معروف لأذية الكبد دوائية المنشأ drug-induced liver injury.

عادة ما تحدث أذية الكبد دوائية المنشأ خلال الأسابيع الأولى من العلاج. يمكن أن ترتبط السمية الكبدية بتفاعلات فرط الحساسية، بما في ذلك كثرة الحمضات والحمى والطفح الجلدي. يتعافى معظم المرضى بعد التوقف عن تناول الفلوكونازول، لكن التعافي السريري قد يتطلب من 3 إلى 4 أشهر. قد يؤدي إعادة تناول الفلوكونازول إلى تكرار السمية الكبدية، لذلك يجب تجنب الدواء في هذه الحالة.(110)

تتراوح التأثيرات الكبدية للفلوكونازول من ارتفاعات مؤقتة خفيفة في إنزيمات الترانس أميناز إلى التهاب الكبد الظاهر سريرياً. قد تحدث حالات وفاة لدى المرضى الذين يعانون من حالات طبية أساسية شديدة، خاصة مرضى الإيدز، أو الأورام الخبيثة، أو أمراض الكبد المزمنة، وغالبًا أثناء تناول العديد من الأدوية المرافقة. لا توجد علاقة واضحة مع الجرعة اليومية الإجمالية، ومدة العلاج، أو الجنس، أو عمر المريض. في معظم الحالات تكون السمية الكبدية الناجمة عن الفلوكونازول عكوسة عند التوقف عن تناول الدواء، ومع ذلك يجب مراقبة المرضى الذين لديهم وظائف الكبد غير الطبيعية أثناء تناول الفلوكونازول لتقييم تطور إصابة الكبد الأكثر شدة. يجب التوقف عن تناول الفلوكونازول إذا كانت العلامات والأعراض السريرية متوافقة مع الأذية الكبد.

يزداد خطر النزيف عند استخدام الفلوكونازول في نفس الوقت مع الوارفارين، ويتميز بعلامات التكدم، ونزيف الأنف، والنزيف المعوي، والبيلة الدموية، والبراز الزفتي. يحتاج المرضى الذين يتلقون علاج الوارفارين والذين تم وصف الفلوكونازول لهم إلى مراقبة PT/INR (112،111)

قد يؤدي الاستخدام المتزامن للفلوكونازول والفنتانيل إلى ارتفاع تركيزات الفنتانيل، مما قد يؤدي إلى تخدير عميق، ويجب الانتباه لاحتمال حدوث التثبيط التنفسي.(113)

يزيد الفلوكونازول من مستويات السيكلوسبورين والتاكروليموس في البلازما، مما يتطلب مراقبة تركيزات السيكلوسبورين والتاكروليموس في المصل والكرياتينين في المصل لتقليل خطر السمية الكلوية. يوصى بتعديل جرعة التاكروليموس والسيكلوسبورين عند استخدامهما بالتزامن مع الفلوكونازول.(114)

تم وصف سمية حادة للفلوكونازول مع إصابة الجهاز العصبي المحيطي. بالإضافة إلى ذلك أصيب المريض باعتلال الأعصاب المتعدد، وإصابة حادة بالكلى.(115)

تم الإبلاغ عن الهلوسة Hallucinations مع الجرعة زائدة من الفلوكونازول. في حالة الجرعة الزائدة يوصى بتقديم علاج عرضي وتدابير داعمة، بما في ذلك غسل المعدة. لا يوجد ترياق لسمية الفلوكونازول. نظرًا للإفراز الكلوي للفلوكونازول يمكن لجلسة غسيل الكلى لمدة 3ساعات أن تخفض مستويات البلازما بشكل فعال بنحو 50% مما يسهل التخلص من الفلوكونازول.(116)

3-4- مضادات الاستطباب Contraindications:

يُمنع استخدام الفلوكونازول إذا كان المريض يعاني من فرط الحساسية للدواء أو أي من مكونات التركيبة. يُنصح بالحذر عند إعطاء الفلوكونازول للمرضى الذين يعانون من حالات عدم انتظام ضربات القلب. يجب على المرضى الذين يتناولون الفلوكونازول تجنب الأدوية التي يتم استقلابها بواسطة السيتوكروم CYP3A4، والتي لديها القدرة على زيادة فترة QT بشكل كبير، مثل الإريثروميسين والبيموزيد والكينيدين.(117)

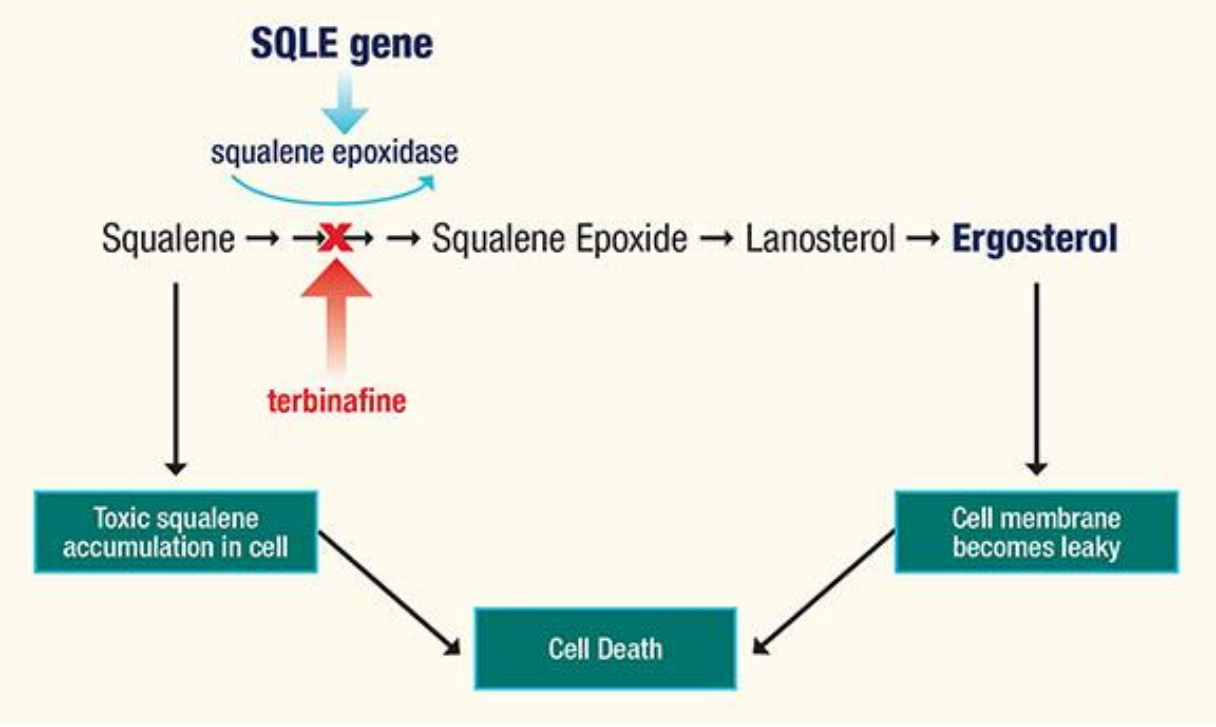
يحتوي المعلق الفموي لمسحوق الفلوكونازول على السكروز، لذلك يجب الحذر للمرضى الذين يعانون من سوء امتصاص الفركتوز الوراثي، وسوء امتصاص الجلوكوز/الجلاكتوز،

ونقص السكراز-إيزومالتاز.(116) قد يثبط الفلوكونازول تكوين الستيرويدات القشرية الكظرية، وقد لوحظ قصور الغدة الكظرية العكوس مع استخدام الفلوكونازول.(118)

رابعاً: التيربينافين:

4-1- آلية العمل Mechanism:

تعمل معظم الأدوية المضادة للفطور antifungal من خلال تثبيط إنتاج الغشاء الفطري fungal membrane وصنع الإرغوستيرول ergosterol. التيربينافين هو أليلامين allylamine يعمل كمثبط غير تنافسي لإنزيم سكوالين إيبوكسيداز squalene epoxidase المسؤول عن تحويل السكوالين إلى سكوالين إيبوكسيد squalene epoxide. (119) على الرغم من عدم كون السكوالين قاتلًا للفطريات بشكل مباشر، فإن تراكمه داخل الخلايا يؤدي إلى موت الخلايا الفطرية. (120)



الشكل (20) آلية عمل التيربينافين (119)

4-2- الاستخدامات الطبية Medical Uses:

حصلت مادة تيربينافين على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA لعلاج فطار الأظافر onychomycosis الناتج عن الفطور الجلدية dermatophyte. تشمل استطبابات العلاج الفموي ما يلي (119):

فطار الأظافر تحت الظفر القريب Proximal subungual onychomycosis

فطار الأظافر تحت الظفر الجانبي البعيد الذي يؤثر على أكثر من ٥٠% من صفيحة الظفر مع إصابة مطرق الظفر وثخانة صفيحة أكبر من ٢ ملم

إصابة ثلاثة أظافر أو أكثر

لقد ثبت أن التربينافين عن طريق الفم هو العلاج الأكثر فعالية لعلاج عدوى الفطور الجلدية في أظافر القدم.(121)

ولا تع تم ده إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) علاج فطور الأظافر في الأطفال باستخدام الأدوية الجهازية، وعلى الرغم من عدم وجود إرشادات مقترحة في الولايات المتحدة الأمريكية، فقد أوصت الجمعية البريطانية لأطباء الجلد British Association of Dermatologists باستخدام التيربينافين كعلاج أولي.(119)

يعد علاج سعفة الرأس tinea capitis استخدامًا إضافيًا لم يأخذ موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للتيربينافين. رغم أن كل من الجريزوفولفين griseofulvin والتربينافين terbinafine يعدان خيارين علاجيين فعالين لسعفة الرأس عند الأطفال، فقد أثبت التربينافين تفوقه في علاج الالتهابات التي تسببها Trichophyton spp، في حين كان الجريزوفولفين أكثر فعالية في علاج الالتهابات التي تسببها Microsporum spp. ونظرًا لأن Trichophyton spp هي السبب الأكثر شيوعًا لسعفة الرأس في أمريكا الشمالية، فإن التربينافين غالبًا ما يكون العلاج لهذه الحالة.(122)

4-3- التأثيرات الجانبية Side Effects:

تكون التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعًا المرتبطة بالتربينافين خفيفة ومحدودة ذاتيًا، وتشمل الصداع والأعراض الهضمية والطفح. وتشمل التأثيرات الجانبية غير الشائعة اضطرابات الرؤية وخلل التذوق dysgeusia وارتفاع ناقل الأمين الخفيف. في حالات نادرة يمكن أن يكون خلل التذوق شديدًا أو دائمًا. (121) كما هناك تقارير عن حدوث قصور الكبد الصاعقfulminant liver failure. (119) على الرغم من أن التأثيرات الجانبية الجلدية عادة ما تكون غير نوعية إلا أنه نادرًا ما تتطور متلازمة ستيفنز جونسون Stevens-Johnson syndrome، وانحلال البشرة السام toxic epidermal necrolysis، والذئبة الحمامية lupus erythematosus الجلدية أو الجهازية. (119،123)

على الرغم من ظهور التأثيرات الجانبية فإن الاستمرار في تناول الدواء يعتمد غالبًا على شدة الأعراض وعتبة عدم الراحة لدى المريض. وقد يكون التوقف عن تناول الدواء مناسبًا لعلاج معظم الأعراض. وعلى الرغم من أن أعراضًا متعددة قد تظهر لدى المرضى الذين يتناولون التيربينافين، فإن أخطر التأثيرات الجانبية هي ال كب دية. قد تكون السمية الكبدية بدون أعراض ولا يمكن اكتشافها إلا من خلال التقييم المخبري. تتطلب إنزيمات الكبد التي تزيد عن ضعف القيمة الطبيعية التوقف الفوري عن العلاج.(119 ،124)

لا يوجد نظام مراقبة موحد محدد للتربينافين. وفي ضوء التقارير عن إصابات الكبد، يقوم الأطباء غالبًا بإجراء اختبار إنزيمات الكبد. توصي إدارة الغذاء والدواء بقياس إنزيمات الترانس امیناز في المصل قبل بدء العلاج بالدواء. وعلى الرغم من عدم وجود إرشادات مراقبة ثابتة، فإن متوسط الوقت اللازم لحدوث إصابة الكبد الناجمة عن الدواء هو ما يقرب من 30 يومًا وعادةً في غضون ثلاثة أشهر. لذلك قد يكون من المعقول مراقبة إصابة الكبد خلال هذه الفترة. قد يحدث أيضًا خلل تنسج الدم بشكل نادو، ونستخدم تعداد الدم لمراقبة هذا التأثير الجانبي للدواء.(119)

4-4- مضادات الاستطباب Contraindications:

تشمل مضادات استطباب التيربينافين:

- أمراض الكبد المزمنة أو الفعالة
- سوابق تحسس تجاه التيربينافين

نظرًا لأن التيربينافين يثبط إنزيم CYP2D6 الكبدي، فقد تحدث تفاعلات دوائية.(119، 125) تشمل قائمة الأدوية التي قد تتفاعل معه: السيميتيدين، والفلوكونازول، والسيكلوسبورين، والريفامبين، والكافيين، والباروكستين، والكودايين، والميتوبرولول، والسيمفاستاتين، والنيفيديبين، والديجوكسين، والفينيتوين، والعديد من الأدوية الأخرى.(121، 125)

على الرغم من أن التيربينافين يصنف من الفئة B من حيث الأمان أثناء الحمل، إلا أنه لا يُنصح باستخدامه أثناء الحمل. وعلى نحو مماثل نظرًا لأن التيربينافين يفرز في حليب الثدي فيجب أن يقتصر استخدامه على ما بعد الرضاعة الطبيعية.(119) قد يتم التوصية باستخدام التيربينافين الموضعي لعلاج الفطور الجلدية أثناء الحمل على الرغم من عدم موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية عليه.(126)

الجزء الثاني

الدراسة العمليّة

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة. **Experimental prospective randomized comparative non-blinded trial.**

مجموعة الدراسة:

المرضى المراجعون مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة في دمشق بتشخيص التهاب الجلد المثيّ.

مكان الدراسة:

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

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدّراسة على مدى عام 2022 – 2023.

أهداف الدراسة:

مقارنة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين فموياً لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد.

معايير القبول في الدراسة:

- ✓ مرضى مشخص لديهم سريرياً التهاب جلد مثيّ متوسّط لشديد الدرجة حسب مشعر SDSI (Seborrhic dermatitis severity index)
- ✓ العمر بين 15 إلى 55عام
- ✓ تحاليل مخبرية كبدية كلوية سويّة
- ✓ موافقة مستنيرة للمشاركة بالبحث

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ☒ الحمل و الأرضاع
- ☒ قصة مرض جهازي (قصور كبدي أو كلوي)
- ☒ إصابة مثبتة ب HIV
- ☒ قصة تحسسية لأحد الدوائين
- ☒ استخدام علاج موضعي قبل الدخول بالدراسة لأسبوعين

خطة البحث:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة. **Experimental prospective randomized comparative non-blinded trial.**

تم تقييم شدة التهاب الجلد المثي باستخدام المشعر التالي: Seborrhic dermatitis severity index حيث شمل الفحص السريري ثلاث مناطق (الفروة ،الوجه والصدر، عبر أربع مشعرات سريرية (الحمامى والوسوف والحكة والحطاطات) وتم إعطاؤها قيم متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة المتغير المدروس كما هو في الجدول الآتي :

الجدول (1) مشعر Seborrhic dermatitis severity index

درجة الإصابة	القيمة الموافقة المعطاة
لاتوجد إصابة	0
إصابة خفيفة	1
إصابة متوسطة	2
إصابة شديدة	3

ثم تم حساب قيم مشعر التهاب الجلد المثيّ في كل فترة من الفترات الزمنية المدروسة لكل مريض و مريضة في عينة البحث كما في المعادلة التالية:

قيمة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ في كل فترة لكل مريض = (مجموع قيم درجات كل من الحمامى والحطاطات والوسوف والحكة في كل من فروة الرأس والوجه والصدر) في الفترة الزمنية نفسها للمريض نفسه.

ثم تم تحديد درجة التهاب الجلد المثي عموماً في كل من الفترات الزمنية المدروسة لكل مريض ومريضة في عينة البحث كما هو موضح في الجدول الآتي :

الجدول (2) درجة التهاب الجلد المثي

قـيم مشـعر التهـاب الجلـد المثي	درجة التهاب الجلد المثي	القيمة الموافقة المعطاة
أقل من 8	التهاب خفيف	1
من 8 حتى 16	التهاب متوسط الشدة	2
أكثر من 16	التهاب شديد	3

تم توزيع المرضى ضمن مجموعتين :

المجموعة A ستتلقى العلاج بالفلوكونازول 300 ملغ مرة أسبوعياً لمدة 4 أسابيع.

المجموعة B ستتلقى العلاج بالتيربينافين 250 ملغ مرة يومياً لمدة 4 أسابيع.

تم تقييم المرضى قبل البدء بالعلاج وفي نهاية العلاج وبعد 6 أسابيع من نهاية العلاج.

تم تسجيل التأثيرات الجانبية أثناء وفي نهاية العلاج.

الفصل الثاني

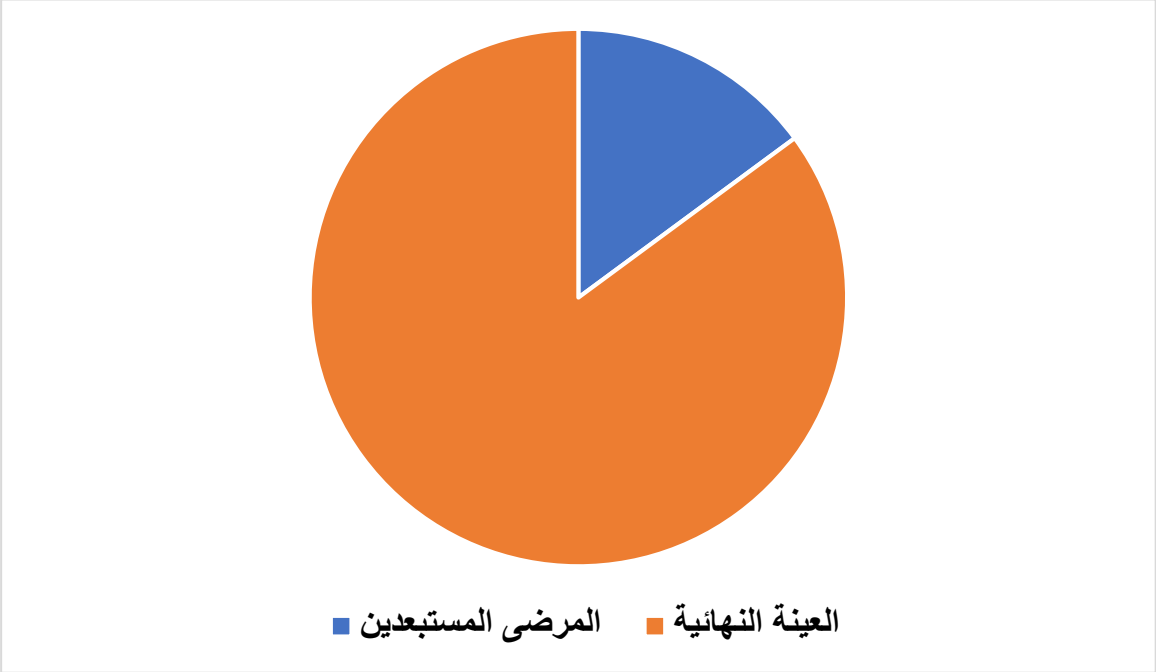
النتائج الإحصائية

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 $P \leq 0.05$.
- ✓ وتم مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1- العينة البدئية والنهائية:

شملت العينة الأولية 47 مريضاً، تم استبعاد 7 مرضى بسبب عدم المتابعة، فأصبحت العينة النهائية 40 مريضاً

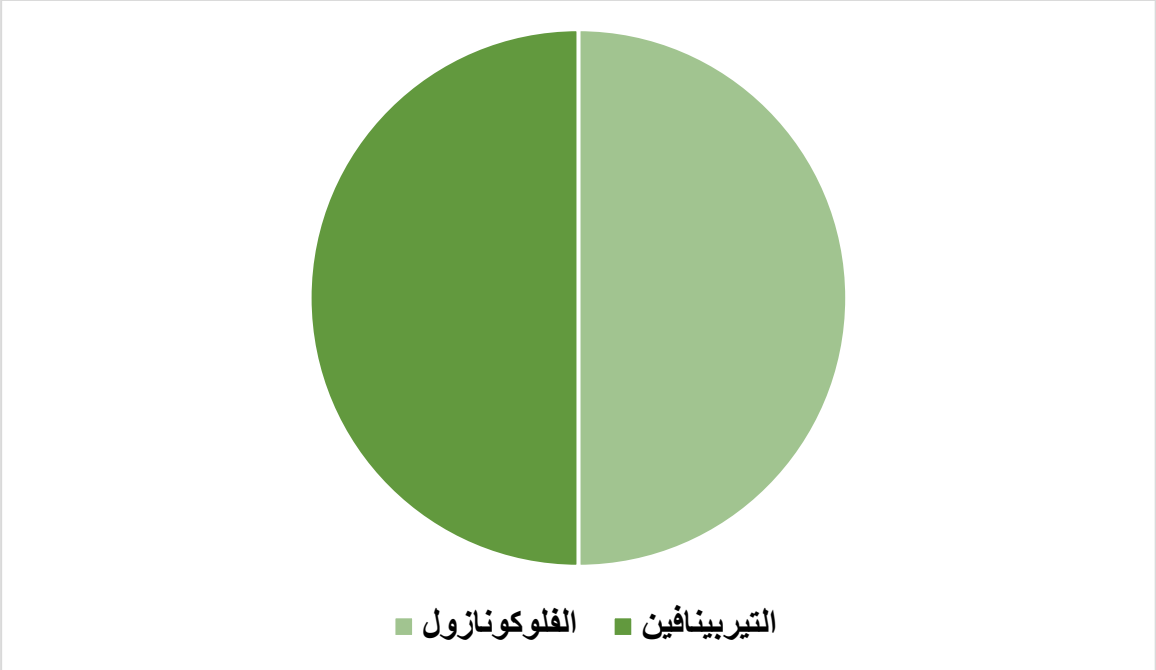


المخطط البياني (1) العينة البدئية والنهائية

2- توزع العينة حسب المجموعات:

شملت العينة 40 مريضاً، وكان توزعهم في كل مجموعة كالتالي:

- **مجموعة الفلوكونازول:** شملت 20 مريضاً بنسبة 50%
- **مجموعة التيربينافين:** شملت 20 مريضاً بنسبة 50%



المخطط البياني (2) توزع العينة حسب المجموعات

3- توزع المرضى حسب الجنس:

شملت العينة 25 ذكراً (62.5%) و15 أنثى (37.5%)، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

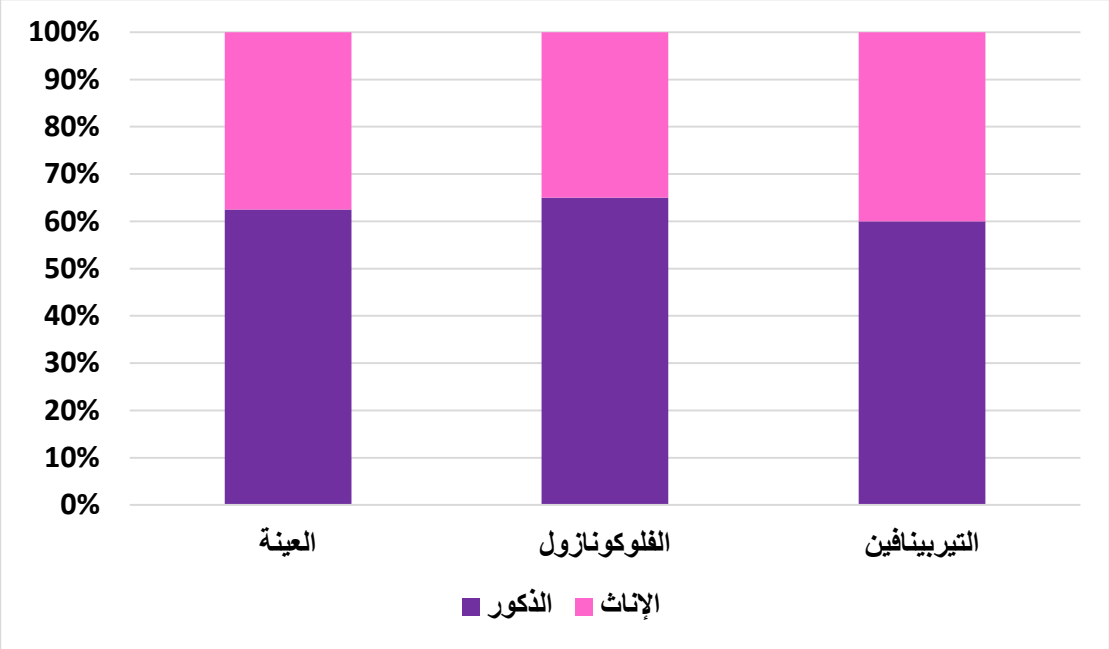
- **مجموعة الفلوكونازول:** شملت 13 ذكراً (65%) و7 إناث (35%)
- **مجموعة التيربينافين:** شملت 12 ذكراً (60%) و8 إناث (40%)

عند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة X^2=1.981 وقيمة P Value= 0.441 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب الجنس.

يبين الجدول رقم (3) توزع المرضى حسب الجنس مع النسب المئوية، يتضح من الجدول أن أغلب المرضى كانوا ذكوراً وكما يمكن رؤية التوزع حسب الجنس في المخطط رقم (3)

الجدول (3) توزع المرضى حسب الجنس

	العينة	الفلوكونازول	التيربينافين
الذكور	25 (62.5%)	13 (65%)	12 (60%)
الإناث	15 (37.5%)	7 (35%)	8 (40%)
X^2	1.981		
P Value	0.441		



المخطط البياني (3) توزع المرضى حسب الجنس

4- توزع المرضى حسب العمر:

كان متوسط العمر في العينة 22 سنة، والانحراف المعياري 6.37، وتراوحت القيم بين 15 – 55 سنة، وكان التوزع حسب العمر كالتالي:

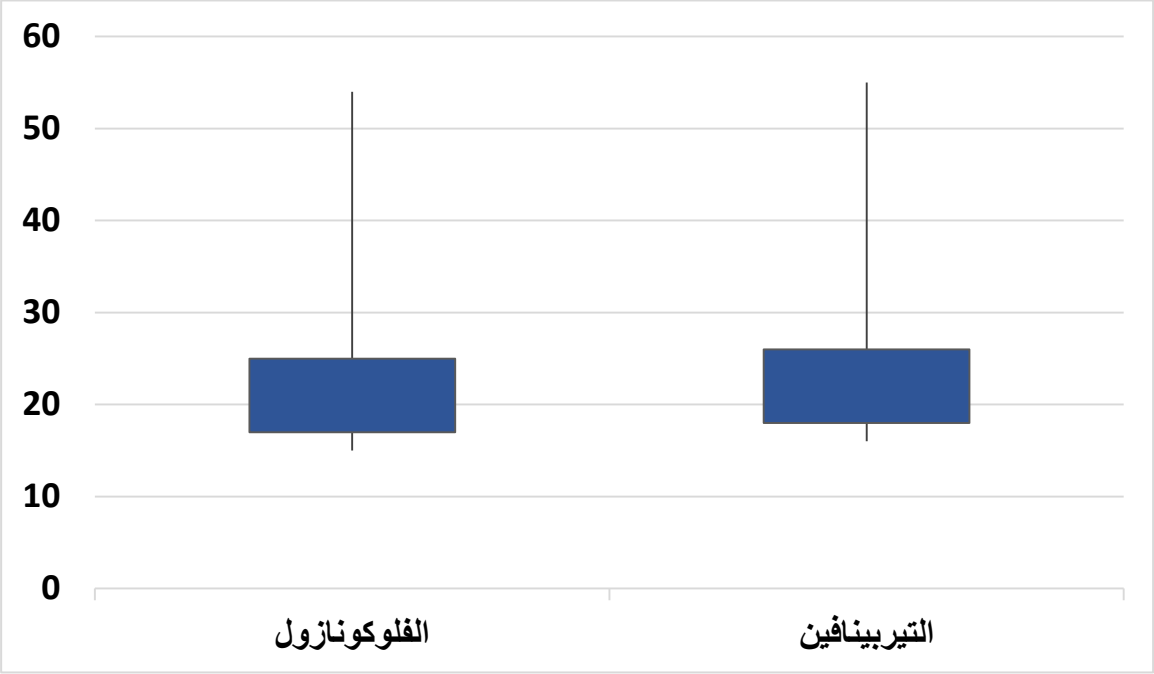
- **مجموعة الفلوكونازول:** كان متوسط العمر 21,7 سنة بانحراف مقداره 6,42 وتراوحت القيم بين 15 – 54 سنة
- **مجموعة التيربينافين:** كان متوسط العمر 22,3 سنة بانحراف مقداره 6,31 وتراوحت القيم بين 16 – 55 سنة

عند إجراء اختبار Independent Student–T test كانت قيمة T=1.872 وكانت قيمة P Value = 0.519 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب العمر.

يبين الجدول رقم (4) توزع المرضى حسب العمر، كما يمكن رؤية التوزع حسب العمر في المخطط (4)

الجدول (4) توزع المرضى حسب العمر

	الفلوكونازول	التيربينافين
N	20	20
Mean	21.7	22.3
Standard Deviation	6.42	6.31
Range	15 – 54	16 – 55
Student–T Test	1.872	
P Value	0.519	



المخطط البياني (4) توزع المرضى حسب العمر

5- توزع العينة حسب مدة الإصابة:

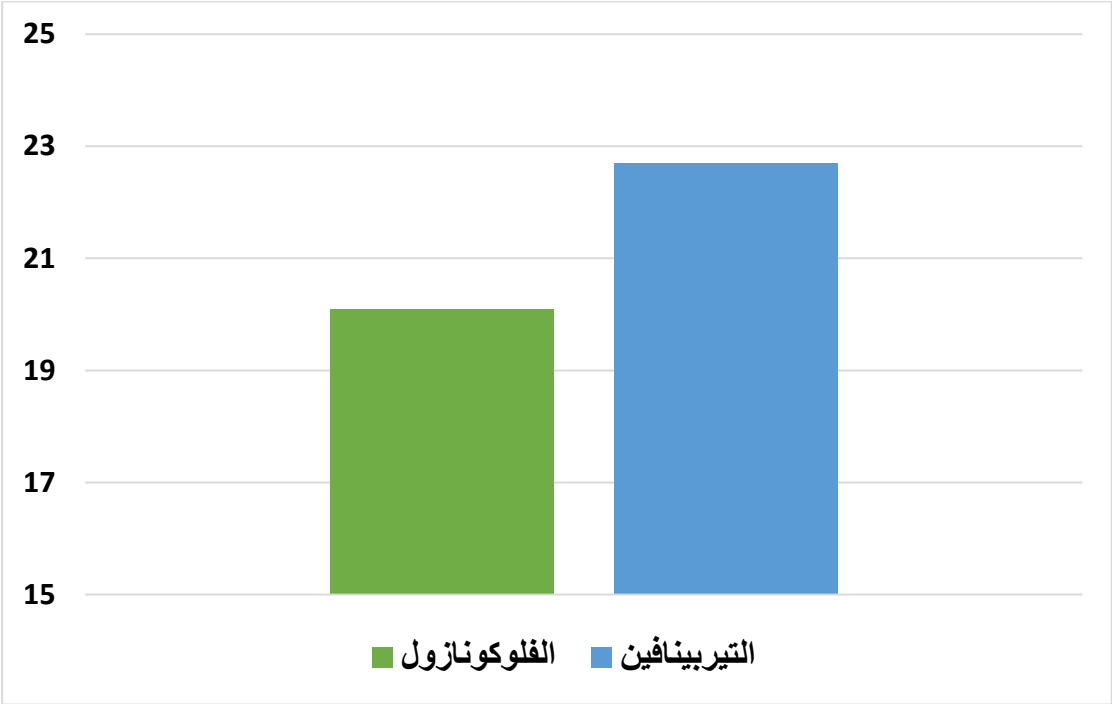
كان متوسط مدة الإصابة قبل العلاج 21.4 شهر، والانحراف المعياري 8.43، وتراوحت القيم بين 4 – 35 شهر ، وكان التوزع حسب المجموعات كالتالي:

- **مجموعة الفلوكونازول:** كان متوسط مدة الإصابة 20.1 شهر، والانحراف المعياري 8.11، وتراوحت القيم بين 6 – 35 شهر
- **مجموعة التيربينافين:** كان متوسط مدة الإصابة 22.7 شهر، والانحراف المعياري 8.98، وتراوحت القيم بين 4 – 34 شهر

عند إجراء اختبار Independent Student–T test كانت قيمة T=1.451 وكانت قيمة P Value = 0.911 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب مدة الإصابة.

الجدول (5) توزع المرضى حسب مدة الإصابة

	الفلوكونازول	التيربينافين
N	20	20
Mean (Month)	20.1	22.7
Standard Deviation	8.11	8.98
Range (Month)	6–35	4–34
Student–T Test	1.451	
P Value	0.911	



المخطط البياني (5) توزع المرضى حسب مدة الإصابة

6- دراسة تبدلات الحمامى:

يبين الجدول رقم (6) والمخطط رقم (6) تبدلات الحمامى وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب تبدلات الحمامى.

الجدول (6) 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	التيربينافين	0	8	8	4	1.41	0.83
		الفلوكونازول	0	7	9	4		
	نهاية العلاج	التيربينافين	12	7	1	0	2.81	0.74
		الفلوكونازول	10	8	2	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	12	7	1	0	1.92	0.63
		الفلوكونازول	8	10	2	0		
الوجه	قبل المعالجة	التيربينافين	0	9	9	2	3.23	0.91
		الفلوكونازول	0	8	9	3		
	نهاية العلاج	التيربينافين	10	10	0	0	2.74	0.83
		الفلوكونازول	8	10	2	0		
	بعد6 أسابيع	التيربينافين	10	10	0	0	3.82	0.37
		الفلوكونازول	6	12	2	0		
الصدر	قبل المعالجة	التيربينافين	0	7	10	3	2.31	0.55
		الفلوكونازول	0	8	10	2		
	نهاية العلاج	التيربينافين	10	8	2	0	1.94	0.29
		الفلوكونازول	9	8	3	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	10	8	2	0	1.73	0.11
		الفلوكونازول	7	10	3	0		



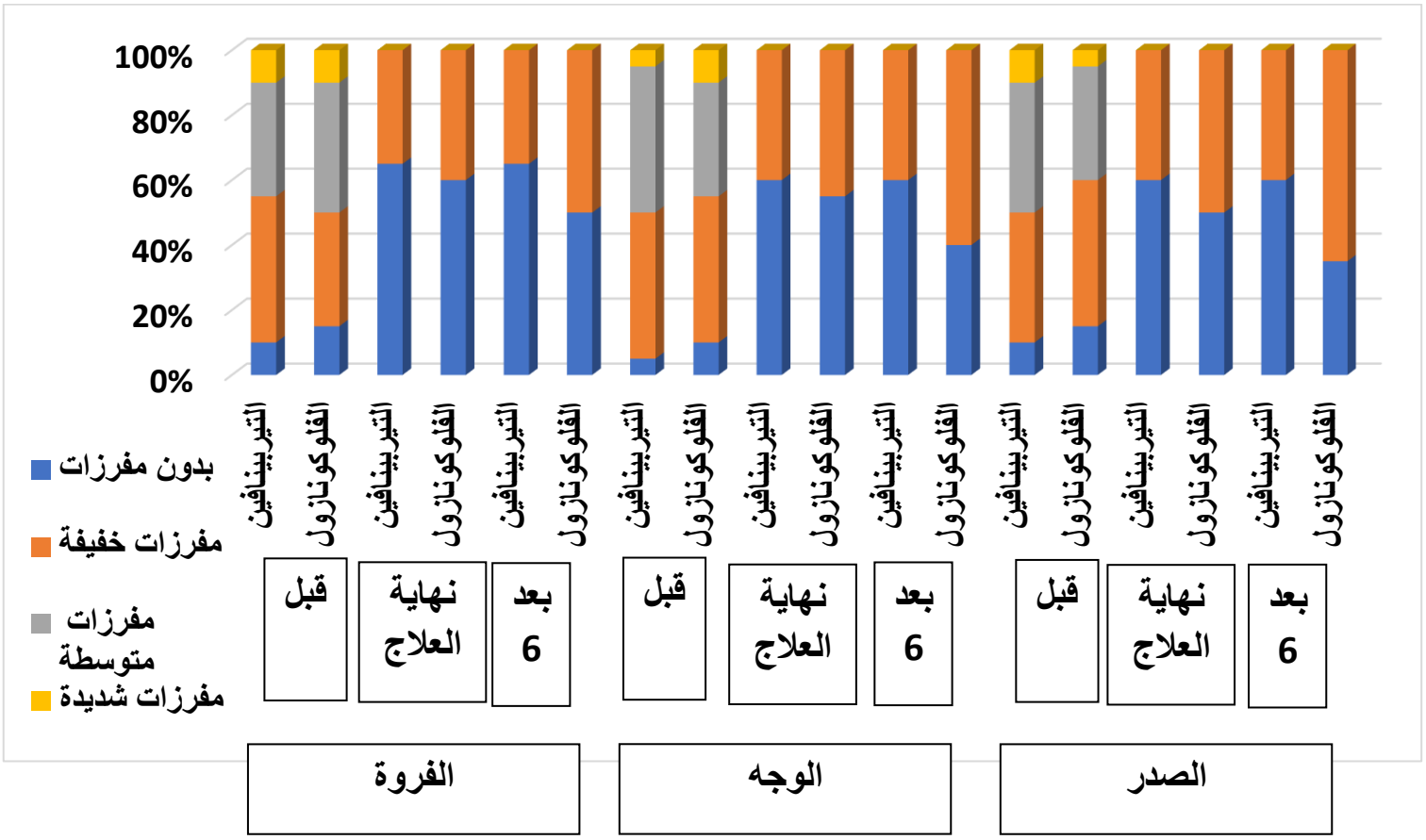
المخطط البياني (6) توزع المرضى حسب تبدلات الحمامى

7- دراسة تبدلات الحطاطات:

يبين الجدول رقم (7) والمخطط رقم (7) تبدلات الحطاطات وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب تبدلات الحطاطات.

الجدول (7) 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	التيربينافين	2	9	7	2	2.14	0.72
		الفلوكونازول	3	7	8	2		
	نهاية العلاج	التيربينافين	13	7	0	0	3.28	0.46
		الفلوكونازول	12	8	0	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	13	7	0	0	1.78	0.57
		الفلوكونازول	10	10	0	0		
الوجه	قبل المعالجة	التيربينافين	1	9	9	1	2.19	0.83
		الفلوكونازول	2	9	7	2		
	نهاية العلاج	التيربينافين	12	8	0	0	1.83	0.16
		الفلوكونازول	11	9	0	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	12	8	0	0	2.24	0.25
		الفلوكونازول	8	12	0	0		
الصدر	قبل المعالجة	التيربينافين	2	8	8	2	1.16	0.29
		الفلوكونازول	3	9	7	1		
	نهاية العلاج	التيربينافين	12	8	0	0	2.71	0.31
		الفلوكونازول	10	10	0	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	12	8	0	0	2.12	0.28
		الفلوكونازول	7	13	0	0		



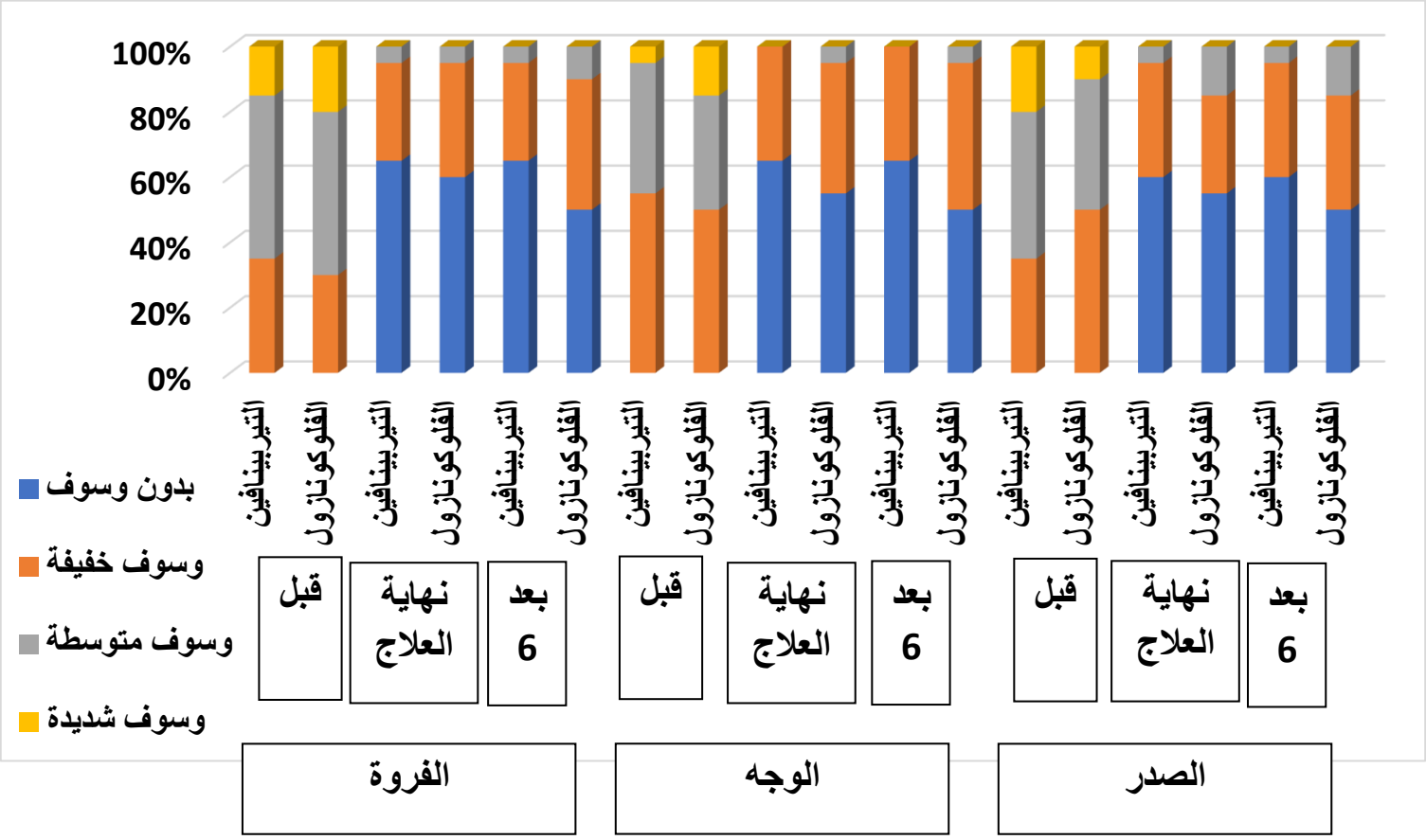
المخطط البياني (7) توزع المرضى حسب تبدلات الحطاطات

8- دراسة تبدلات الوسوف:

يبين الجدول رقم (8) 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 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب تبدلات الوسوف.

الجدول (8) 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	التيربينافين	0	7	10	3	1.19	0.48
		الفلوكونازول	0	6	10	4		
	نهاية العلاج	التيربينافين	13	6	1	0	2.46	0.37
		الفلوكونازول	12	7	1	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	13	6	1	0	2.93	0.25
		الفلوكونازول	10	8	2	0		
الوجه	قبل المعالجة	التيربينافين	0	11	8	1	1.71	0.82
		الفلوكونازول	0	10	7	3		
	نهاية العلاج	التيربينافين	13	7	0	0	2.27	0.46
		الفلوكونازول	11	8	1	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	13	7	0	0	3.13	0.41
		الفلوكونازول	10	9	1	0		
الصدر	قبل المعالجة	التيربينافين	0	7	9	4	2.81	0.32
		الفلوكونازول	0	10	8	2		
	نهاية العلاج	التيربينافين	12	7	1	0	3.95	0.28
		الفلوكونازول	11	6	3	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	12	7	1	0	1.26	0.17
		الفلوكونازول	10	7	3	0		



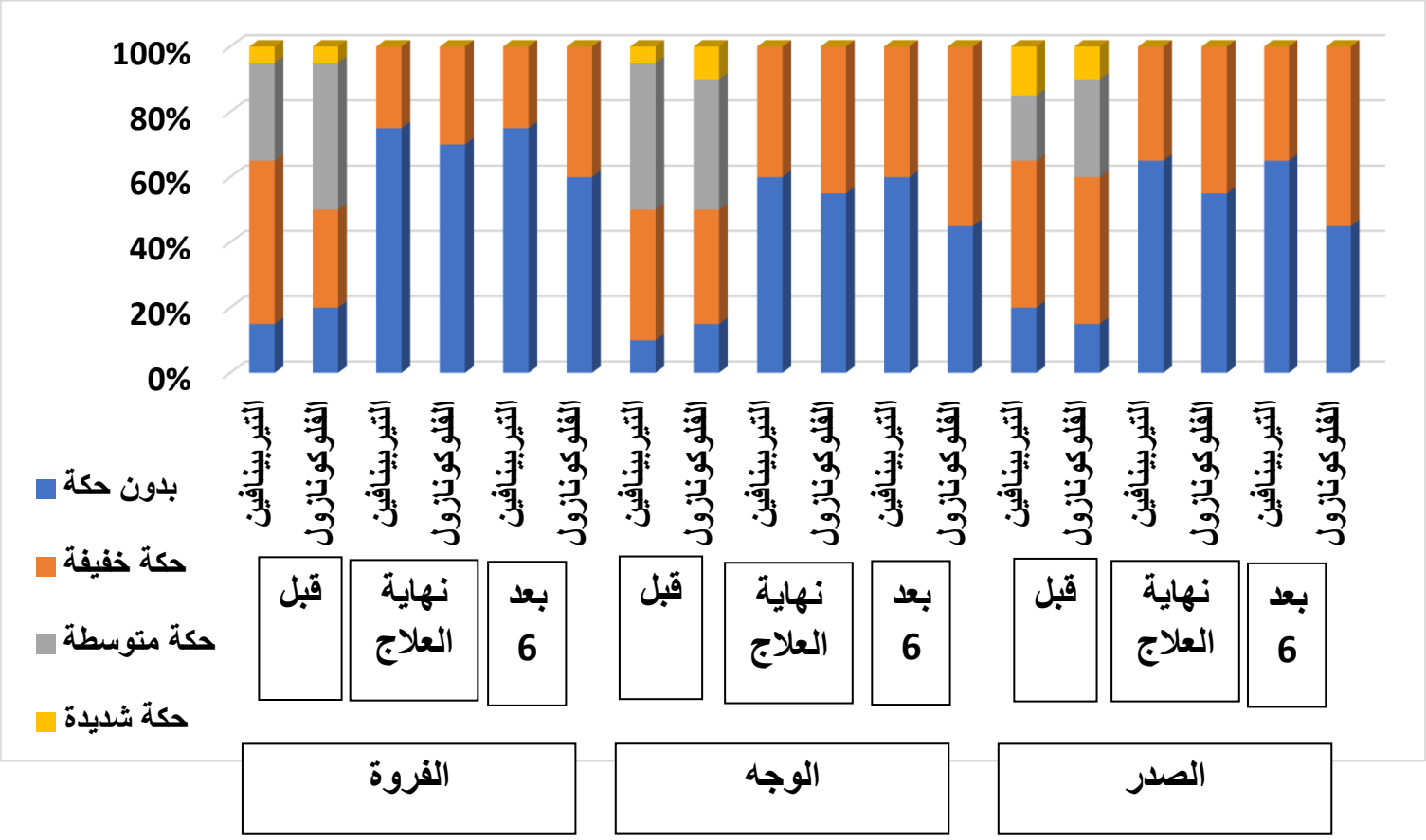
المخطط البياني (8) توزع المرضى حسب تبدلات الوسوف

9- دراسة تبدلات الحكة:

يبين الجدول رقم (9) والمخطط رقم (9) تبدلات الحكة وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب تبدلات الحكة.

الجدول (9) 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	التيربينافين	3	10	6	1	1.19	0.43
		الفلوكونازول	4	6	9	1		
	نهاية العلاج	التيربينافين	15	5	0	0	2.52	0.28
		الفلوكونازول	14	6	0	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	15	5	0	0	3.18	0.19
		الفلوكونازول	12	8	0	0		
الوجه	قبل المعالجة	التيربينافين	2	8	9	1	3.72	0.65
		الفلوكونازول	3	7	8	2		
	نهاية العلاج	التيربينافين	12	8	0	0	2.29	0.48
		الفلوكونازول	11	9	0	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	12	8	0	0	2.44	0.31
		الفلوكونازول	9	11	0	0		
الصدر	قبل المعالجة	التيربينافين	4	9	4	3	3.11	0.27
		الفلوكونازول	3	9	6	2		
	نهاية العلاج	التيربينافين	13	7	0	0	1.89	0.11
		الفلوكونازول	11	9	0	0		
	بعد 6 أسابيع	التيربينافين	13	7	0	0	2.41	0.29
		الفلوكونازول	9	11	0	0		



المخطط البياني (9) توزع المرضى حسب تبدلات الحكة

10- التحسن التام حسب منطقة الإصابة:

يبين الجدول رقم (10) التحسن التام حسب منطقة الإصابة، وكانت القيم كالتالي:

التحسن التام للحمامى حسب منطقة الإصابة:

- **التيربينافين:** حدث التحسن التام بالفروة عند 12 مريض (60%) وبالوجه عند 10 مرضى (50%) وبالصدر عند 10 مرضى (50%)
- **الفلوكونازول:** حدث التحسن التام بالفروة عند 10 مرضى (50%) وبالوجه عند 8 مرضى (40%) وبالصدر عند 9مرضى (45%)

التحسن التام للحطاطات حسب منطقة الإصابة:

- **التيربينافين:** حدث التحسن التام بالفروة عند 11 مريضاً (55%) وبالوجه عند 11 مريضاً (55%) وبالصدر عند 10 مرضى (50%)
- **الفلوكونازول:** حدث التحسن التام بالفروة عند 9 مرضى (45%) وبالوجه عند 9 مرضى (45%) وبالصدر عند 7 مرضى (35%)

التحسن التام للوسوف حسب منطقة الإصابة:

- **التيربينافين:** حدث التحسن التام بالفروة عند 13 مريضاً (65%) وبالوجه عند 13 مريضاً (65%) وبالصدر عند 12 مريضاً (60%)
- **الفلوكونازول:** حدث التحسن التام بالفروة عند 12 مريضاً (60%) وبالوجه عند 11 مريضاً (55%) وبالصدر عند 11 مريضاً (55%)

التحسن التام للحكة حسب منطقة الإصابة:

- **التيربينافين:** حدث التحسن التام بالفروة عند 12 مريضاً (60%) وبالوجه عند 10 مرضى (50%) وبالصدر عند 9 مرضى (55%)
- **الفلوكونازول:** حدث التحسن التام بالفروة عند 10 مرضى (50%) وبالوجه عند 8 مرضى (40%) وبالصدر عند 8 مرضى (40%)

عند إجراء اختبار كاي مربع لمقارنة التحسن التام حسب منطقة الإصابة في مجموعة التيربينافين كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في التحسن التام حسب منطقة الإصابة في مجموعة التيربينافين.

عند إجراء اختبار كاي مربع لمقارنة التحسن التام حسب منطقة الإصابة في مجموعة الفلوكونازول كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في التحسن التام حسب منطقة الإصابة في مجموعة الفلوكونازول.

الجدول (10) توزع المرضى حسب التحسن التام في كل منطقة إصابة

الآفة	المجموعة	الفروة	الوجه	الصدر	P Value
التحسن التام للحمامى	التيربينافين	60%	50%	50%	0.171
	الفلوكونازول	50%	40%	45%	0.613
التحسن التام للحطاطات	التيربينافين	55%	55%	50%	0.154
	الفلوكونازول	45%	45%	35%	0.229
التحسن التام للوسوف	التيربينافين	65%	65%	60%	0.817
	الفلوكونازول	60%	55%	55%	0.319
التحسن التام للحكة	التيربينافين	60%	50%	55%	0.315
	الفلوكونازول	50%	40%	40%	0.418

11- النكس حسب منطقة الإصابة:

يبين الجدول رقم (11) النكس حسب منطقة الإصابة، وكانت القيم كالتالي:

نكس الحمامى بعد 6 أسابيع:

- **التيربينافين:** لم يشاهد النكس في أي منطقة
- **الفلوكونازول:** حدث النكس بالفروة عند مريضين (10%) وبالوجه عند مريضين (10%) وبالصدر عند مريضين (10%)

نكس الحطاطات بعد 6 أسابيع:

- **التيربينافين:** لم يشاهد النكس في أي منطقة
- **الفلوكونازول:** حدث النكس بالفروة عند مريضين (10%) وبالوجه عند ٣ مرضى (15%) وبالصدر عند 3 مرضى (15%)

نكس الوسوف بعد 6 أسابيع:

- **التيربينافين:** لم يشاهد النكس في أي منطقة
- **الفلوكونازول:** حدث النكس بالفروة عند مريضين (10%) وبالوجه عند مريض واحد (5%) وبالصدر عند مريض واحد (5%)

نكس الحكة بعد 6 أسابيع:

- **التيربينافين:** لم يشاهد النكس في أي منطقة
- **الفلوكونازول:** حدث النكس بالفروة عند مريضين (10%) وبالوجه عند مريضين (10%) وبالصدر عند مريضين (10%)

لم نشاهد النكس في مجموعة التيربينافين في أي منطقة

عند إجراء اختبار كاي مربع لمقارنة النكس حسب منطقة الإصابة في مجموعة الفلوكونازول كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في النكس حسب منطقة الإصابة في مجموعة الفلوكونازول.

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

الجدول (11) توزع المرضى حسب النكس في كل منطقة إصابة

الآفة	المجموعة	الفروة	الوجه	الصدر	P Value في نفس المجموعة	P Value بين المجموعتين
نكس الحمامى	التيربينافين	0	0	0	-	0.003
	الفلوكونازول	10%	10%	10%	0.761	
نكس الحطاطات	التيربينافين	0	0	0	-	0.001
	الفلوكونازول	10%	15%	15%	0.412	
نكس الوسوف	التيربينافين	0	0	0	-	0.04
	الفلوكونازول	10%	5%	5%	0.319	
نكس الحكة	التيربينافين	0	0	0	-	0.003
	الفلوكونازول	10%	10%	10%	0.819	

12-دراسة متوسّط شدة التهاب الجلد المثيّ:

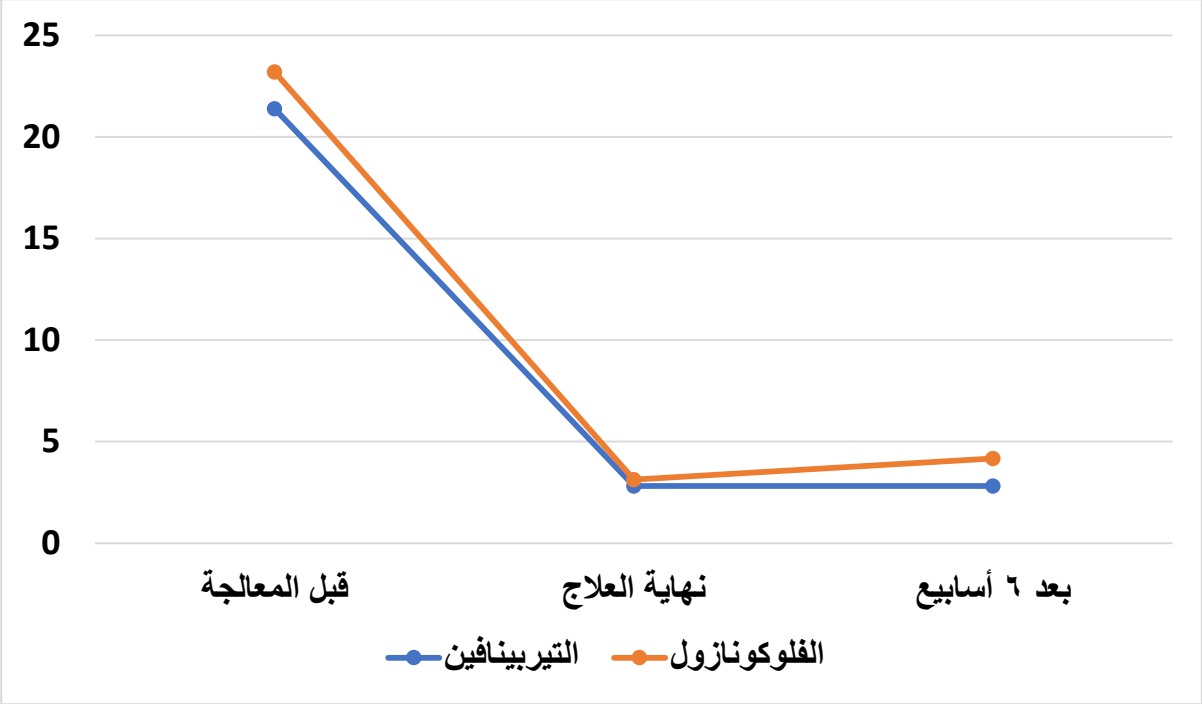
يبين الجدول رقم (12) والمخطط رقم (10) متوسط مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة.

عند إجراء اختبار Independent Studenet T test لمقارنة المجموعتين من حيث تحسين مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ في كل زيارة كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب متوسط مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ بين المجموعتين.

عند إجراء اختبار Paired Student T Test لمقارنة مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ ضمن المجموعة الواحدة قبل المعالجة وبعد 6 أسابيع كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يعتبر كل من الدوائين فعال في تحسين مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ.

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

الفترة الزمنية	المجموعة المدروسة	المتوسط	الانحراف المعياري	المدى	T test	P Value
قبل المعالجة	التيربينافين	21.39	3.19	9-28	1.129	0.48
	الفلوكونازول	23.21	3.51	8-29		
نهاية العلاج	التيربينافين	2.82	1.28	0-4	1.476	0.29
	الفلوكونازول	3.13	1.19	0-5		
بعد 6 أسابيع	التيربينافين	2.82	1.28	0-4	1.228	0.36
	الفلوكونازول	4.17	1.34	0-5		
P Value قبل المعالجة وبعد 6 أسابيع	التيربينافين	0.003			-	-
	الفلوكونازول	0.002			-	-



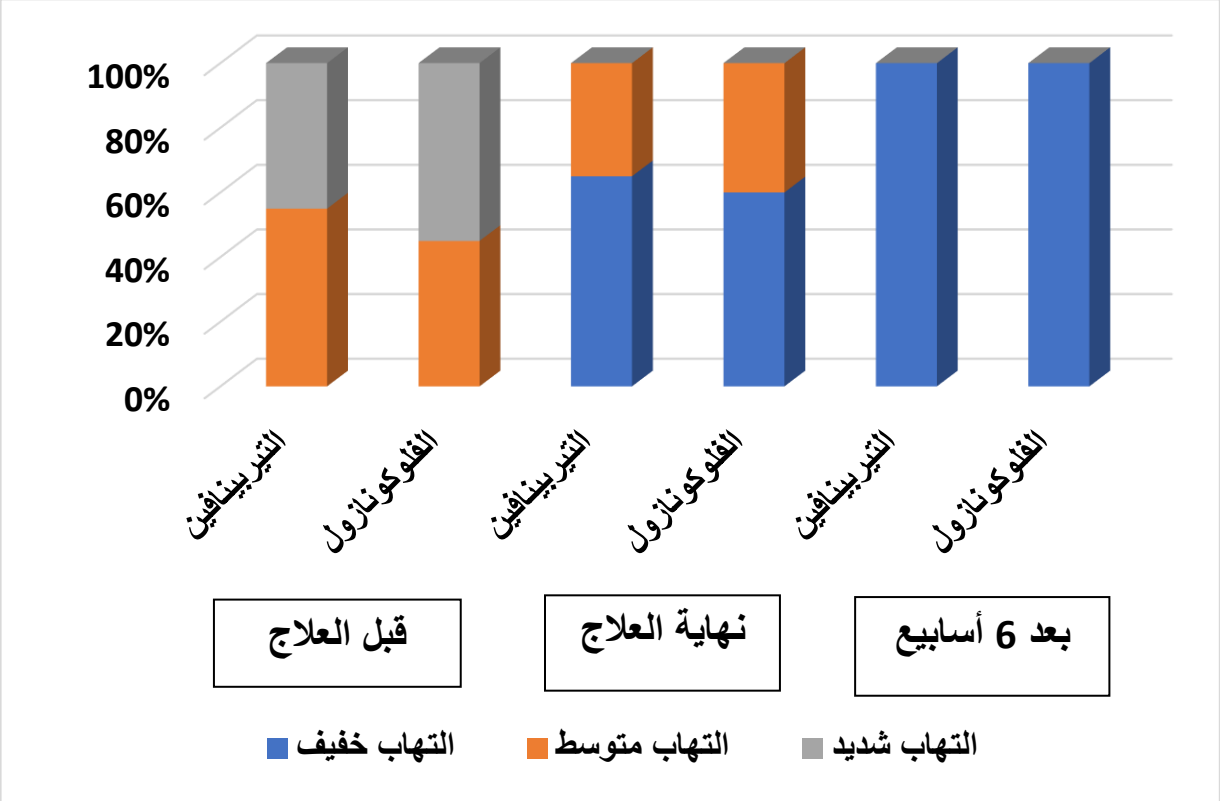
المخطط البياني (10) توزع المرضى حسب متوسّط مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ

13- دراسة تبدلات مشعر شدة التهاب الجلد المثيّ:

يبين الجدول رقم (13) والمخطط رقم (11) تبدلات مشعر شدة التهاب الجلد المثي وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة، وعند إجراء اختبار كاي مربع كانت قيمة P Value > 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزع العينة حسب تبدلات 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	التيربينافين	0	11	9	2.18	0.43
	الفلوكونازول	0	9	11		
نهاية العلاج	التيربينافين	20	0	0	1.19	0.29
	الفلوكونازول	20	0	0		
بعد 6 أسابيع	التيربينافين	20	0	0	2.78	0.37
	الفلوكونازول	20	0	0		



المخطط البياني (11) توزع المرضى حسب درجة مشعر شدة التهاب الجلد المثي

14- التأثيرات الجانبية:

لم نشاهد تأثيرات جانبية في أي من مجموعتي العلاج خلال فترة المتابعة.

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

شملت عينة الدراسة النهائية 40 مريضاً، وتوزعت بصورة متساوية بين مجموعتي الفلوكونازول والتيربينافين(20 مريضاً في كل ذراع).

تم تقييم شدة التهاب الجلد المثي باستخدام المشعر التالي: Seborrhic dermatitis severity index

وتم تقييم المرضى قبل البدء بالعلاج وفي نهاية العلاج وبعد 6 أسابيع من نهاية العلاج.

تم علاج مرضى المجموعة الأولى بالفلوكونازول 300مغ مرة اسبوعياً لمدة 4 أسابيع، أما المجموعة الثانية فتم علاجها بالتيربينافين 250مغ مرة يومياً لمدة 4 أسابيع .

لم نجد فرق هام احصائياً من حيث توزع المرضى حسب العمر والجنس ومدة الإصابة.

لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين من حيث تحسن مشعر شدة التهاب الجلد المثي في كل زيارة رغم أن متوسط مشعر التهاب الجلد المثي SDASIفي مجموعة التيربينافين كان أقل من الفلوكونازول

عند مقارنة مشعر شدة التهاب الجلد المثي ضمن المجموعة الواحدة قبل المعالجة وبعد 6أسابيع كانت قيمة P Value < 0.05 وبالتالي يعتبر كل من الدوائين فعال في تحسين مشعر شدة التهاب الجلد المثي ويفسر ذلك ب إن كلاً من التيربينافين والفلوكونازول يعتبر مضاداً للفطريات، ويعتبر التيربينافين مضادًا للفطريات ومضاد للالتهابات مع خصائص محبة للدهون عالية مما يزيد توزيعه في الزهم.

بالنسبة للنكس كان التيربينافين أقل من الفلوكونازول رغم عدم وجود فرق هام إحصائياً في الفعالية بينهما مما يقترح تفوق الإعطاء اليومي على الإعطاء الأسبوعي.

لم تكن هناك أي آثار جانبية خلال فترة الدراسة؛ ومع ذلك أبلغ بعض الباحثين عن تأثيرات جانبية للعلاج. (130–132)

من محددات هذه الدراسة هو قصر فترة المتابعة نسبياً، والاعتماد على التقييم الذاتي للأعراض الذي يعتمد على آراء المرضى.

على الرغم من عدم وجود إرشادات guideline محددة لعلاج التهاب الجلد المثيّ المتوسط إلى الشديد، فإن الأدوية الفموية المضادة للفطور ذات التأثير المضاد للالتهابات قد يكون لها استجابة جيدة للمرض مثل التيربينافين والفلوكونازول.

يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة <Alizadehet al>[13] في إيران عام 2014 التي شملت 64 مريض التهاب جلد مثيّ متوسط لشديد. تم تقسيم المرضى لمجموعتين: مجموعة الفلوكونازول 300 ملغ مرة أسبوعياً لمدة شهر وشملت 32 مريضاً، ومجموعة التيربينافين 250 ملغ مرة يومياً لمدة شهر وشملت 32مريضاً. تم قياس مشعر شدة التهاب الجلد المثي قبل العلاج وعند نهايته وبعد أسبوعين. كانت قيمة مشعر شدة التهاب الجلد المثي في مجموعة التيربينافين قبل العلاج 25,64 وعند نهايته 3,81 وبعد أسبوعين5,05. كانت قيمة مشعر شدة التهاب الجلد المثي في مجموعة الفلوكونازول قبل العلاج 27,07 وعند نهايته 6,64 وبعد أسبوعين7,17. لم تحدث تأثيرات جانبية عند أي من المجموعتين. وجدت هذه الدراسة أن كلاً من التيربينافين والفلوكونازول يعتبر علاجاً فعالاً وآمناً لالتهاب الجلد المثيّ المتوسط إلى الشديد.

تشابهت دراستنا مع الدراسة العالمية من حيث انخفاض مشعر التهاب الجلد المثي في كلا المجموعتين دون وجود فرق هام إحصائياً بينهما.

لم تشاهد تأثيرات جانبية في كلا الدراستين.

بالنسبة للنكس في دراستنا كان أقل في مجموعة التيربينافين بينما لم يذكر النكس في الدراسة العالمية.

خلصت كلا الدراستين إلى أن التيربينافين والفلوكونازول علاج فعال وآمن لالتهاب الجلد المثي عند البالغين.

كما يمكن مقارنة دراستنا مع دراسة <Gupta et al>[133] في كندا عام 2014 حيث أجرى مراجعة منهجية ل 3 دراسات حول فعالية التيربينافين في علاج التهاب الجلد المثي، ووجدت المراجعة المنهجية أن التيربينافين كان فعالاً في علاج التهاب الجلد المثي حيث أدى لانحفاض مشعر Global score مع وجود فرق هام إحصائياً عند المقارنة مع الشاهد.

ويمكن أيضاً مقارنة دراستنا مع دراسة <Leeming et al>[134] في بريطانيا عام 1997 لتأثير التيربينافين الفموي والموضعي على الملاسيزيا Malassezia furfur. وجدت هذه الدراسة فرقاً هاماً إحصائياً عند استعمال التيربينافين الموضعي عند جميع سلالات الملاسيزيا Malassezia furfur ، بينما لم تجد فعالية للتيربينافين الفموي سوى مع النمط A من الملاسيزيا Malassezia furfur.

الجدول (14) المقارنة مع الدراسات العالمية

	دراستنا	<Alizadehet al>[13]
المكان	سوريا	إيران
الزمان	2024	2014
العينة	40	64
المجموعات	مجموعة الفلوكونازول 300 ملغ مرة أسبوعياً لمدة شهر ومجموعة	مجموعة الفلوكونازول 300 ملغ مرة أسبوعياً لمدة شهر ومجموعة

	التيربينافين 250 ملغ مرة يومياً لمدة شهر	التيربينافين 250 ملغ مرة يومياً لمدة شهر
مشعر شدة التهاب الجلد المثي في مجموعة التيربينافين	قبل العلاج 21.39 وعند نهايته 2.82 وبعد 6 أسابيع 2.82	قبل العلاج 25.64 وعند نهايته 3.81 وبعد أسبوعين 5.05
مشعر شدة التهاب الجلد المثي في مجموعة الفلوكونازول	قبل العلاج 23.21 وعند نهايته 3.13 وبعد 6 أسابيع 4.17	قبل العلاج 27.07 وعند نهايته 6.64 وبعد أسبوعين 7.17
الفرق بين المجموعتين من حيث مشعر التهاب الجلد المثي	فرق غير هام إحصائياً	فرق غير هام إحصائياً
التأثيرات الجانبية	لم تشاهد التأثيرات الجانبية في أي من المجموعتين	لم تشاهد التأثيرات الجانبية في أي من المجموعتين

الفصل الرابع

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد الدرجة، وبالتالي يعتبر كل من الفلوكونازول والتيربينافين علاجاً فعالاً وآمناً لالتهاب الجلد المثي لدى البالغين، ووجدنا أن النكس في الفلوكونازول أعلى من التيربينافين ولم تسجل أي تأثيرات جانبية خلال فترات متابعة المرضى.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إجراء دراسة متعددة المراكز.
- إجراء الدراسة على فئات عمرية أوسع من المرضى.
- إجراء دراسة مقارنة على جرعات مختلفة من الأدوية
- إضافة علاج موضعي (ستيروئيد موضعي أو مضاد فطري موضعي) لتقليل النكس عند العلاج بالفلوكونازول.
- متابعة المرضى لفترة زمنية أطول

صور الحالات السريرية



الصورة (1) مريض من مجموعة التيربينافين قبل العلاج



الصورة (2) مريض من مجموعة التيربينافين بعد العلاج



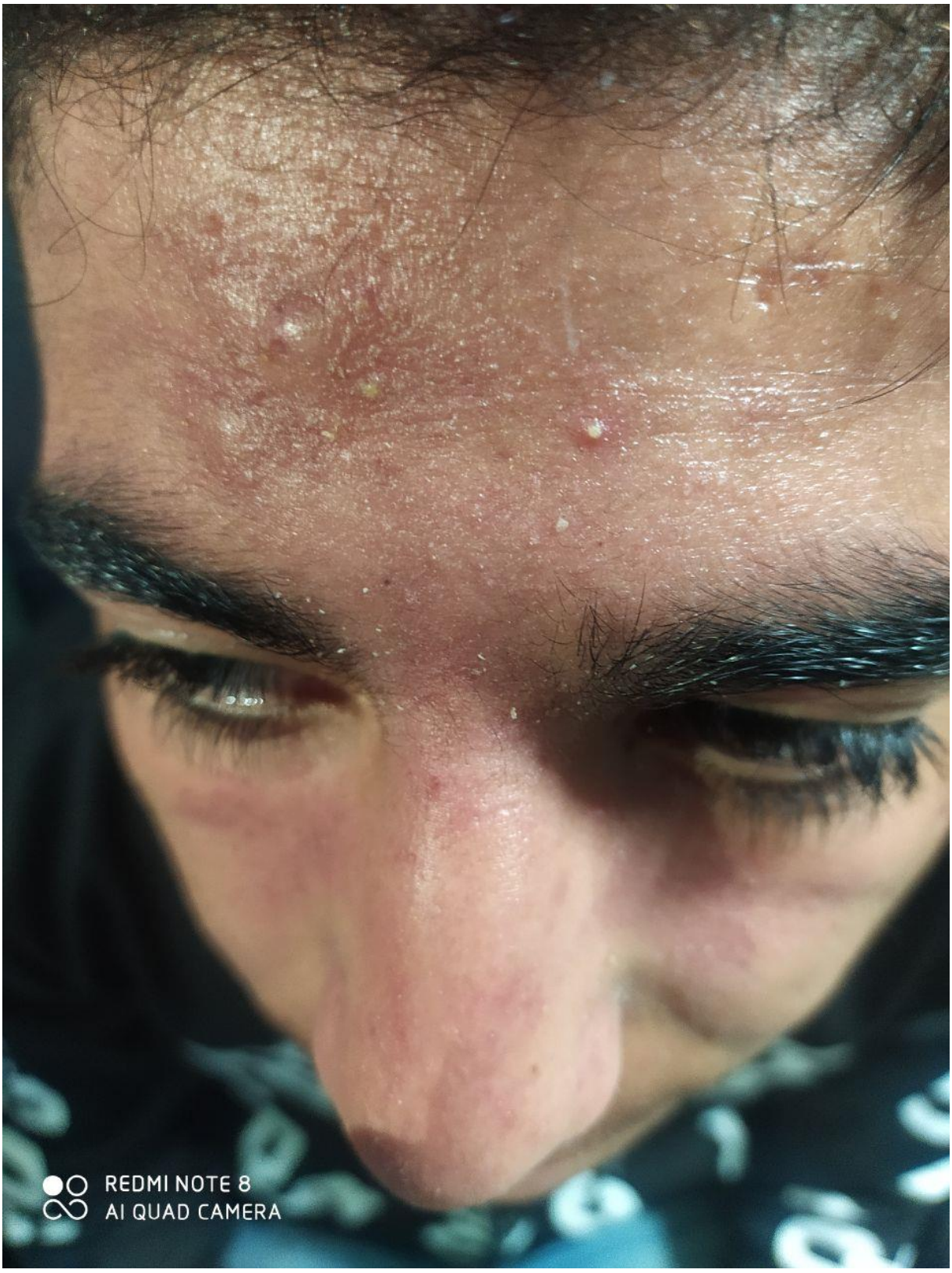
الصورة (3) مريض من مجموعة التيربينافين قبل العلاج



الصورة (4) مريض من مجموعة التيربينافين بعد العلاج



الصورة (5) مريض من مجموعة الفلوكونازول قبل العلاج



الصورة (6) مريض من مجموعة الفلوكونازول بعد العلاج



الصورة (7) مريض من مجموعة الفلوكونازول قبل العلاج



الصورة (8) مريض من مجموعة الفلوكونازول بعد العلاج

المراجع

1. Palamaras I , Kyriakis KP , Stavrianeas NG . Seborrhoeic dermatitis: lifetime detection rates. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26 : 524 – 6.
2. Szepietowski, Jacek C., et al. "Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level." Mycoses 52.4(2009): 357-363.
3. Kim TG, Lee KH, Oh SH. Skin disorders in Korean patients infected with human immunodeficiency virus and their association with a CD4 lymphocyte count: a preliminary study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:1476–80
4. Dantas L, Netto E, Glesby MK, Carvalho EM, Machado P. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotrophic virus type 1 (HTLV1). Int J Dermatol 2014;53:1098–102
5. Fischer, M., et al. "Skin function and skin disorders in Parkinson's disease." Journal of neural transmission 108.2 (2001): 205-213.
6. Lally A, Casabonne D, Newton R, Wojnarowska F. Seborrhoeic dermatitis among Oxford renal transplant recipients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:561–4.
7. Han ZA, Choi JY, Ko YJ. Dermatological problems following spinal cord injury in Korean patients. J Spinal Cord Med 2013;24, epub ahead of print
8. Yuping, R et al. "Observation of Fungi, Bacteria, and Parasites in Clinical Skin Samples Using Scanning Electron Microscopy." Modern Electron Microscopy in Physical and Life Sciences. InTech, 2016.89
9. Ayhan, Met al. "Colonization of neonate skin by Malassezia species: relationship with neonatal cephalic pustulosis." Journal of the American Academy of Dermatology 57.6 (2007): 1012-1018.
10. Hay R. Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. Br J Dermatol 2011;165(Suppl. 2):2–8.
11. Goldenberg Gary Optimizing. Treatment Approaches in Seborrheic Dermatitis J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Feb; 6(2): 44–49.
12. Pirkhammer D, Seeber A, Honiggmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. Br J Dermatol 2000;143:964–8

13. Alizadeh, N., Monadi Nori, H., Golchi, J., Eshkevari, S. S., Kazemnejad, E., & Darjani, A. (2014). Comparison the efficacy of fluconazole and terbinafine in patients with moderate to severe seborrheic dermatitis. Dermatology research and practice, 2014, 705402.
14. Gupta, A. K., Richardson, M., & Paquet, M. (2014). Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 28(1), 16–26.
15. Dawson TL. Malassezia globosa and restricta: breakthrough understanding of the aetiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole genome analysis. J Invest Dermatol Symp Proc 2007;12:15–19 .
16. Tajima, M, et al. "Molecular analysis of Malassezia microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects." Journal of Investigative Dermatology 128.2 (2008): 345-351.
17. Pierard, F, et al. "Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrhoeic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments." Dermatology 202.2 (2001): 171-176.
18. Birnbaum RY, Zvulunov A, Hallel-Halevy D, et al. Seborrhea-like dermatitis with psoriasiform elements caused by a mutation in ZNF750, encoding a putative C2H2 zinc finger protein. Nat Genet 2006;38:749–51.
19. Ramos-e-Silva M , Sampaio AL , Carneiro S . Red face revisited: endogenous dermatitisin the form of atopic dermatitis and seborrhoeic dermatitis . Clin Dermatol 2014 ; 32 : 109 – 15 .
20. Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. Clin Genet 2000;50:317–20
21. Luis J. Borda and Tongyu C. Wikramanayake.Seborrheic .Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review.J Clin .Investig Dermatol. 2015 Dec; 3(2): 10.131.
22. Geissler SE1, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. J Dtsch Dermatol Ges. 2003 Dec;1(12):952-8.
23. Faergemann, J., et al. "Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum (Malassezia) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry." British Journal of Dermatology 144.3 (2001): 549-556

24. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev 2012;25:106–41.
25. Thomas DS, Ingham E, Bojar RA, et al. In vitro modulation of human keratinocyte pro-and anti-inflammatory cytokine production by the capsule of Malassezia species. FEMS Immunol Med Microbiol 2008;54:203–14 .
26. Vlachos C, Schulte BM, Magiatis P, Adema GJ, Gaitanis G. Malassezia-derived indoles activate the aryl hydrocarbon receptor and inhibit toll-like receptor-induced maturation in monocyte-derived dendritic cells. Br J Dermatol 2012;167:496–505.
27. Hay R. Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. Br J Dermatol 2011;165(Suppl. 2):2–8.
28. Luis J., et al. "Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review."Journal of clinical and investigative dermatology 3.2 2015:78-79
29. Dessinioti C , Katsambas A . Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors and treatments:factsand controversies . Clin Dermatol 2013 ; 31 : 343 – 51.
30. Astrid R, Jacob P . Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors .Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017; 10: 87–92.
31. E. Azimi, E.A. Lerner, and S.B. Elmariah Altered manifestations of skin disease at sites affected by neurological deficit**.**Br J Dermatol. 2015 Apr; 172(4): 988–993.
32. Higgins, E. M., et al. "Skin disease in Gulf war veterans." Qjm 95.10 (2002):671-676.
33. Dessinioti, C , et al. "Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments:: Facts and controversies." Clinics in dermatology 31.4 (2013): 343-351
34. Kanwar AJ, Majid A, Garg MP. Seborrheic dermatitis-like eruption caused by cimetidine. Arch Dermatol.2009 Feb;117(2):65-6.
35. Kitamura K, Aihara M, Osawa J, Naito S, Ikezawa Z. Sulfhydryl drug-induced
eruption: a clinical and histological study. J Dermatol 2000;17:44–45
36. Werbel T1, Cohen PR2.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).

37. Guillot, B., Blazquez, L., Bessis, D., Dereure, O., & Guilhou, J. J. (2004). A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. Dermatology (Basel, Switzerland), 208(1), 49–54.
38. Tavakoli-Tabasi, S., & Bagree, A. (2012). A longitudinal cohort study of mucocutaneous drug eruptions during interferon and ribavirin treatment of hepatitis C. Journal of clinical gastroenterology, 46(2), 162–167.
39. Yamamoto, T., & Tsuboi, R. (2008). Interleukin-2-induced seborrhoeic dermatitis-like eruption. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV, 22(2), 244–245.
40. Kawakami, Y., Nakamura-Wakatsuki, T., & Yamamoto, T. (2010). Seborrheic dermatitis-like eruption following interleukin-2 administration. Dermatology online journal, 16(9), 12.
41. Riahi, R. R., & Cohen, P. R. (2017). Dasatinib-induced Seborrheic Dermatitis-like Eruption. The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 10(7), 23–27.
42. Dong JA, Brodell RT. Exacerbation of seborrheic dermatitis following topical 5-fluorouracil. J Geriatr Dermatol. 1996;4(1):7–10.
43. Werbel, T., & Cohen, P. R. (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. Dermatology and therapy, 8(3), 495–501.
44. Brodell, E. E., Smith, E., & Brodell, R. T. (2011). Exacerbation of seborrheic dermatitis by topical fluorouracil. Archives of dermatology, 147(2), 245–246.
45. Sauer, N., Oślizło, M., Brzostek, M., Wolska, J., Lubaszka, K., & Karłowicz-Bodalska, K. (2023). The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications. Postepy dermatologii i alergologii, 40(6), 716–724.
46. H. K. Bangash and A. Sethi, “Zinc and skin health: an overview,” in Handbook of Diet, Nutrition and the Skin, vol. 2 of Human Health Handbooks no. 1, pp. 178–195, Wageningen Academic, 2012.
47. Nanette B, et al. "Infantile seborrheic dermatitis." Cutis 77.5 (2006): 297-300

48. Jenya ,D. Studyof the serum level of 25-hydroxyvitamin D (25-(OH) vit. D) in patients with clinicaly manifested seborrheic dermatitis.Scripta Scientifica Medica,2013, vol. 45 (1), pp. 75-78
49. Leung, Alexander KC, and B. Barankin. "Seborrheic Derma-titis." Int J Pediat Health Care Adv 2.1 (2015): 7-9.
50. Berth-Jones J, et al.Seborrheic dermatitis.In Burns T,Cox N (eds).Rook's Text Book of Dermatology.Blackwell.2010; 23: 29–31.
51. Park SY1, Kwon HH1, Min S1, Yoon JY2, Suh DH1. Clinical manifestation and
associated factors of seborrheic dermatitis. Eur J Dermatol. 2016 Apr 1;26(2):173-6. doi: 10.1684/ejd.2015.2706.
52. Fritsch PO, Reider N. Other eczematous dermatoses. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology. Vol. 1. New York: Mosby; 2003. pp.215–218.
53. Luigi Naldi,Janouk Diphoorn. Seborrhoeic dermatitis of the scalp.BMJ Clin Evid.2015: 17-13.
54. Wolf R, Orion E, Tuzun Y. Periorbital (eyelid) dermatitides. Clin Dermatol 2014;32:131–40.
55. James Q. Del Rosso. Adult Seborrheic DermatitisJ Clin Aesthet Dermatol. 2011 May; 4(5): 32–38.
56. Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, et al. Seborrheic dermatitis. Dermatol Clin. 2003;21:401–412.
57. Rotsztejn H, Kamer B, Raczy'nska J, Pyziak K. Diagnostic difficulties in differentiation between atopic dermatitis and seborrheic dermatitis in infants. Pol Merkur Lekarski. 2005 Nov;19(113):678-80.
58. Collins c, et al:seborrheic dermatitis.In Goldin smith l, Katz s(eds).fitzpatrick dermatology in general medicine,8th edition. Mc Grawhill medicine.2012;259-266.
59. Park JH, Park YJ, Kim SK, Kwon JEKang HY, Lee ES1, Choi JH, Kim YC Histopathological Differential Diagnosis of Psoriasis and Seborrheic Dermatitis of the Scalp. - Ann Dermatol. 2016 Aug;28(4):427-32.
60. Scognamiglio P, Chiaradia G, DeCarli G, et al. The potential impact of routine testing of individuals with HIV disease in order to prevent late HIV diagnosis. BMC Infect Dis 2013;13:473
61. Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, Luzzati R, Trevisan G. Seborrhoeic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients.Acta Dermatovenereol Croat 2008;16(4):226–30.

62. Edith N, et al. Chukwuka, and Ben Anisuiba. "Correlation of mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS infection with CD4 counts and disease progression." International journal of dermatology 46.s2 (2007): 14-18
63. Hee Young Kang, Eun-So Lee, Jee Ho Choi,2 and You Chan Kimcorresponding autho. Histopathological Differential Diagnosis of Psoriasis and Seborrheic Dermatitis of the Scalp .Ann Dermatol. 2016 Aug; 28(4): 427–432.
64. Golosnyj E, Goncharova L, Shovkun N. Clinical features and course of Leiner's syndrome. In: Proceeding of the III congress of Pediatricians Ukraine. 2006 Oct 17-19; Kyiv, Ukraine. Kyiv; 2006. (In Ukrainian).
65. Anna Ascott, Ashley M Yu, Morten Schmidt, Sinéad M L. Association between eczema and major cardiovascular outcomes in population-based studies: a systematic review protocol BMJ Open. 2017; 7(9): e017979.
66. Comert A, Akbas B, Kilic EZ, et al. Psychatric comorbidities and alexithymia in patients with seborrheic dermatitis: a questionnaire study in Turkey. Am J Clin Dermatol 2013;14:335–42.
67. Strumia R. Skin signs in anorexia nervosa. Dermatoendocrinology 2009;1:268–70.
68. Linder D, Dreiher J, Zampetti A, Sampogna F, Cohen AD. Seborrheic dermatitis and hypertension in adults: a cross-sectional study. Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1450–5.
69. Breunig JA, de Almeida JL, Druiga RP, Souza PR, Staub HL. Scalp seborrhoeic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents.Int J Dermatol 2012;51:46–9.
70. Imamoglu B1, Hayta SB2, Guner R2, Akyol M2, Ozcelik S2. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis.Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2016 Dec 30;1(1):e158-e161.
71. Muhsin AA, et al. "Neonatal and infantile erythroderma: A clinical and follow-up study of 42 cases." The Journal of dermatology 34.5 (2007): 302-307
72. Clark GW, Pope SM, Jaboori KA. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. Am Fam Physician. 2015 Feb 1;91(3):185-90.
73. Poindexter GB, Burkhart CN, Morrell DS. Therapies for pediatric seborrheic dermatitis. Pediatr Ann. 2009;38(6):333–338.

74. Faergemann, J, et al. "A new ketoconazole topical gel formulation in seborrhoeic dermatitis: an updated review of the mechanism." Expert opinion on pharmacotherapy 8.9 (2007): 1365-1371
75. Dall'Oglio, F., Nasca, M. R., Gerbino, C., & Micali, G. (2022). An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. Clinical, cosmetic and investigational dermatology, 15, 1537–1548.
76. Goldenberg Gary Optimizing. Treatment Approaches in Seborrheic Dermatitis J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Feb; 6(2): 44–49.
77. Barak-Shinar D1,2, Green LJ1,2.Scalp Seborrheic Dermatitis and Dandruff Therapy Using a Herbal and Zinc Pyrithione-based Therapy of Shampoo and Scalp Lotion J Clin Aesthet Dermatol. 2018 Jan;11(1):26-31. Epub 2018
78. Peter, R, et al. "Successful treatment]of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double blind, placebo controlled trial." British Journal of Dermatology 132.3 (2001): 441-445
79. Naldi L1, Diphoorn J. Seborrhoeic dermatitis of the scalp. BMJ Clin Evid. 2015 May27;2015. pii: 1713.
80. Ravi C, et al. Boorman. "Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrheic dermatitis." Journal of dermatological treatment 18.2 (2007):88-96.
81. J. R. Schwartz, "Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp," Journal of Cosmetic Dermatology, vol. 6, no. 1, pp. 18–22, 2007
82. Ortonne, J, et al. "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." British Journal of Dermatology 165.1 (2011): 171-176
83. Draelos ZD, Feldman SR, Butner V, AlioSaenz AB. Long-term safety of ketoconazole foam 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: results of a phase IV open-label study. J Drugs Dermatol 2013;12:e1–6.
84. Gold MH, Bridges T, Avakian EV, Plaum S, Fleischer AB, Hardas B. An open-label study of naftifine 1% gel in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp. J Drugs Dermatol 2012;11:514–18.
85. Azimi H, Golforoushan F, Jaberian M, Talghini S, Goldust M. Efficiency of terbinafine 1% cream in comparison with ketoconazole 2% cream and

placebo in patients with facial seborrhoeic dermatitis. J Dermatolog Treat 2013:June 6, epub
86. K. Balighi,a S.Z. Ghodsi,a M. Daneshpazhooh.Hydrocortisone 1% cream and sertaconazole 2% cream to treat facial seborrheic dermatitis: A double-blind,randomized clinical trial.Int J Womens Dermatol. 2017 Jun; 3(2): 107–110
87. Kim TW, Mun JH, Jwa SW, et al. Proactive treatment of adult facial seborrheic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment: randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-centre trial. Acta Derm Venereol 2013;93:557–61 .
88. Tatlican, S, et al. "Experience with repetitive use of pimecrolimus: exploring the effective and safe use in the treatment of relapsing seborrheic dermatitis." Journal of Dermatological Treatment 21.2 (2010): 83-85.
89. Koc, E, et al. "An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis." Journal of Dermatological Treatment 20.1 (2009): 4-9.
90. Parsad, D, et al. "Topical metronidazole in seborrheic dermatitis–a doubleblind study." Dermatology 202.1 (2001): 35-37.
91. Naldi L. (2010). Seborrhoeic dermatitis. BMJ clinical evidence, 2010, 1713.
92. Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moyse D, Study Investigator Group. Lithium 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicenter randomized study. Br J Dermatol 2003;186:1230–6.
93. Ballanger D, Tenaud I, Volteau C, Khammari A, Dreno B. Anti-inflammatory effects of lithium gluconate on keratinocytes: a possible explanation for efficiency in seborrhoeic dermatitis. Arch Dermatol Res 2008;300:215–23.
94. Fabrocini G, Cantelli M, MOnfrecola G. Topical nicotinamide for seborrheic dermatitis: an open randomized study. J Dermatolog Treat 2014;25:241–5
95. Emtestam L, Svensoon A, Rensfeldt K. Treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with a topical solution of urea, lactic acid and propylene glycol (k301):results of two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. Mycoses 2012;55:393–403

96. Goldenberg G,. Optimizing Treatment Approaches in Seborrheic Dermatitis. J Clin Aesthet Dermatol2013 Feb; 6(2): 44–49
97. Fabrocini G, Cantelli M, MOnfrecola G. Topical nicotinamide for seborrheic dermatitis: an open randomized study. J Dermatolog Treat 2014;25:241–5
98. Diehl C1, Ferrari A.Efficacy of topical 4% Quassia amara gel in facial seborrheic dermatitis:a randomized, double-blind, comparative study. J Drugs Dermatol. 2013 Mar;12(3):312-5
99. Comert A, Bekirolgu N, Gurbuz O, Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2007;8:2538.
100. Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic review of oral treatments
for seborrheic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2014;28:16–26
101. Clark, G. W., Pope, S. M., & Jaboori, K. A. (2015). Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. American family physician, 91(3), 185–190.
102. Souza Leão Kamamoto C1, Sanudo A2, Hassun KM1, Bagatin E1. Lowdose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis:a randomized comparative trial. Int J Dermatol. 2017 Jan;56(1):80-85.
103. Pirkhammer D, Seeber A, Honiggmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. Br J Dermatol 2000;143:964–8
104. Kwon SH, Jeong MY, Park KC, Youn SW, Huh CH, Na JI. A new therapeutic option for facial seborrhoeic dermatitis: indole-3-acetic acid photodynamic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:94–9
105. Spampinato C, Leonardi D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. Biomed Res Int. 2013;2013:204237.
106. Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of Candida species to fluconazole. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Jan;39(1):1-8.
107. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE, Johnson RH, Kusne S, Lisse J, MacDonald JD, Meyerson SL, Raksin PB, Siever J, Stevens DA, Sunenshine R, Theodore N. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice

Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis. 2016 Sep 15;63(6):e112-46.
108. Pappas PG, Kauffman CA, Perfect J, Johnson PC, McKinsey DS, Bamberger DM, Hamill R, Sharkey PK, Chapman SW, Sobel JD. Alopecia associated with fluconazole therapy. Ann Intern Med. 1995 Sep 01;123(5):354-7.
109. Ünal Yüksekgönül A, Ertuğrul İ, Karagöz T. Fluconazole-associated QT interval prolongation and Torsades de Pointes in a paediatric pati en t. Cardiol Young. 2021 Dec;31(12):2035-2037.
110. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD): May 21, 2017.
111. Akamatsu H, Nakagawa H, Matsumaru I, Hashizume J, Harasawa H, Kodama Y, Miura T, Ohyama K. Effects of changing the timing of warfarin administration in combination with fluconazole on prolongation of the PT-INR: a case report. J Pharm Health Care Sci. 2023 Apr 01;9(1):11.
112. de Filette J, Michiels V. Bleeding interaction between fluconazole and warfarin. Lancet. 2018 Sep 29;392(10153):e9.
113. Costa HT, Leopoldino RWD, da Costa TX, Oliveira AG, Martins RR. Drug-drug interactions in neonatal intensive care: A prospective cohort study. Pediatr Neonatol. 2021 Mar;62(2):151-157.
114. Gu TM, Lewis JS, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. J Oncol Pharm Pract. 2022 Sep;28(6):1357-1362.
115. Eşkut N, Gedizlioğlu M, Ünal O, Özlü C, Ergene U. Acute fluconazole toxicity: a case presenting with protean manifestations including systemic and neurologic symptoms. Postgrad Med. 2021 Mar;133(2):250-252.
116. Amichai B, Grunwald MH. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents--terbinafine, fluconazole, and itraconazole. Int J Dermatol. 1998 Jun;37(6):410-5.
117. Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation And Torsades de Pointes. P T. 2017 Jul;42(7):473-477.
118. van der Pas R, Hofland LJ, Hofland J, Taylor AE, Arlt W, Steenbergen J, van Koetsveld PM, de Herder WW, de Jong FH, Feelders

RA. Fluconazole inhibits human adrenocortical steroidogenesis in vitro. J Endocrinol. 2012 Dec;215(3):403-12.

119. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. J Am Acad Dermatol. 2019 Apr;80(4):853-867.

120. Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. Br J Dermatol. 1992 Feb;126 Suppl 39:2-7.

121. Zane LT, Chanda S, Corona do D, Del Rosso J. Antifungal agents for onychomycosis: new treatment strategies to improve safety. Dermatol Online J. 2016 Mar 16;22(3)

122. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Piraccini BM, Shear NH, Piguet V, Tosti A, Friedlander SF. Tinea capitis in children: a syst em atic review of management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Dec;32(12):2264-2274.

123. Kalińska-Bienias A, Kowalewski C, Woźniak K. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus in two patients with systemic lupus erythematosus su cc essfully treated with topical corticosteroids. Postepy Dermatol Alergol. 2013 Aug;30(4):261-4.

124. Pe rv eze Z, Johnson MW, Rubin RA, Sellers M, Zayas C, Jones JL, Cross R, Thomas K, Butler B, Shrestha R. Terbinafine-induced hepatic failure requiring liver transplantation. Liver Transpl. 2007 Jan;13(1):162-4

125. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Common drug-drug interactions in antifungal treatments for superficial fungal infections. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018 Apr;14(4):387-398.

126. Patel VM, Schwartz RA, Lambert WC. Topical antiviral and antifungal medications in pregnancy: a review of safety profiles. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Sep;31(9):1440-1446.G. Plewig and T. Jansen, “Seborrheic dermatitis,” in Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine, K. Wolff, Ed., pp. 219–225, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 7th edition, 2008.

127. L. G. Zisova, “Fluconazole and its place in the treatment of seborrheic dermatitis—new therapeutic possibilities,” Folia Medica, vol. 48, no. 1, pp. 39–45, 2006.

128. E. Scaparro, G. Quadri, G. Virno, C. Orifici, and M. Milani, “Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil®) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial,” British Journal of Dermatology, vol. 144, no. 4, pp. 854–857, 2001.

129. N. Cassano, A. Amoruso, F. Loconsole, and G. A. Vena, “Oral terbinafine for the treatment of seborrheic dermatitis in adults,” International Journal of Dermatology, vol. 41, no. 11, pp. 821–822,2002
130. G. A. Vena, G. Micali, P. Santoianni, N. Cassano, and E. Peruzzi, “Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrhoic dermatitis: a multicenter, double-blind placebo-controlled study,” International journal of immunopathology and pharmacology, vol. 18, no. 4, pp. 745–753, 2005.
131. A. Comert, N. Bekiroglu, O. G ¨ urb ¨ uz, and T. Ergun, “Efficacy ¨ of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study,” American Journal of Clinical Dermatology, vol. 8, no.4, pp. 235–238, 2007
132. Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jan;28(1):16-26.
133. Leeming JP, Sansom JE, Burton JL. Susceptibility of Malassezia furfur subgroups to terbinafine. Br J Dermatol. 1997 Nov;137(5):764-7.

الملاحق

الجمهورية العربية السورية
جامعـــة دمشـــق
كلّيّـــة الطب البشـــري

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

مقارنة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد الدرجة.

أنا الطبيبة مرام إبراهيم طالبة الدراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الأمراض الجلديّة و الزهريّة في كلّيّة الطب البشري – جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد الدرجة.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

توزيع المرضى ضمن مجموعتين :

المجموعة A تلقت العلاج بالفلوكونازول 300 ملغ مرة أسبوعياً لمدة 4 أسابيع.

المجموعة B تلقت العلاج بالتيربينافين 250 ملغ مرة يومياً لمدة 4 أسابيع.

تم تقييم المرضى قبل البدء بالعلاج وفي نهاية العلاج وبعد 6 أسابيع من نهاية العلاج.

تم تسجيل التأثيرات الجانبية أثناء وفي نهاية العلاج.

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

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة فعالية وأمان الفلوكونازول والتيربينافين لدى المرضى مع التهاب جلد مثيّ متوسِّط لشديد الدرجة.

الموافقة على المشاركة:

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

الرقم المتسلسل للمشارك ( )

التوقيع .....

التاريخ / / / .

دمشق في / / / .

د.مرام إبراهيم 0993762871

البريد الالكتروني Dr.Hh@gmail.com

Abstract

Objective: The study aims to compare the efficacy and safety of fluconazole and terbinafine in patients with moderate to severe seborrheic dermatitis in Syrian adults.

Materials and Methods: A prospective, randomized, non-blinded, comparative study that included 40 patients visiting the Dermatology and Venereology Hospital in Damascus with a diagnosis of seborrheic dermatitis, aged between 15 and 55 years, during the year 2022-2023. The patients were divided into two groups: the first group received treatment with fluconazole 300 mg once weekly for 4 weeks, and the second group received treatment with terbinafine 250 mg once daily for 4 weeks. Patients were evaluated before starting treatment, at the end of treatment, and 6 weeks after the end of treatment.

Results: The mean age was 22 years, the percentage of males was 62.5%, and the mean duration of disease before treatment was 21.4 months. The mean SDSI at the end of treatment was 2.82 in the terbinafine group and 3.13 in the fluconazole group (P value = 0.29). The mean SDSI after 6 weeks of treatment was 2.82 in the terbinafine group and 4.17 in the fluconazole group (P value = 0.36). No side effects were observed in either group.

Conclusions: We found no statistically significant difference when comparing the efficacy and safety of fluconazole and terbinafine in patients with moderate to severe seborrheic dermatitis, and therefore both fluconazole and terbinafine are effective and safe treatments for seborrheic dermatitis in adults.

Keywords: Seborrheic Dermatitis, Fluconazole, Terbinafine.

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

Comparison of the Efficacy and Safety of Fluconazole and Terbinafine in Patients with Moderate to Severe Seborrheic Dermatitis.

By:

Dr. Maram Wadee Ibrahim

Head of Department: Professor Dr. Kinda AlShawwa

Supervised By: Professor Dr. Nidal Hammadi

Academic year:

2024