الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
وزارة التّعليم العالي
جامعة دمشق
كلّيّة الطّب البشري
مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة

فعاليّة وأمان كريم حمض الأزيليك 15% في علاج التهاب الجلد المثّي خفيف لمتوسّط الشّدّة في الوجه.

The efficacy and safety of Azelaic Acid (AZA) Cream 15% in the topical treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis of the face

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلديّة والزهريّة

أعدّ في مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة الجامعي في دمشق

إعداد

طالبة الدّراسات العليا

د. سراب أيمن شيخ حمدو

بإشراف

الأستاذ المدرّس الدّكتورة

كندة الشوّا

برئاسة

الأستاذ المدرّس الدكتور

أيهم بدران

2021 م/ 1442 هـ

شكر:

الشكر الجزيل للأستاذة الدكتورة كندة الشوا لإشرافها على هذا البحث والشكر لجميع الأساتذة الكرام...

الإهداء :

إلى من ساندتني في صلاتها ودعائها

إلى قلبها الطاهر ووجهها الملائكيّ.... إلى أمي.

إلى من لم يبخل علي بأي شيء

إلى تعبه وسنينه الّتي أفناها لأجلي....إلى أبي.

إلى الذين ظفرت بهم هديّة من الأقدار....إلى أخوتي.

إلى من يرى نجاحه في نجاحي

إلى عينيه حيث فُتحت لي بهما نوافذ إلى الفرح....إلى حبيبي.

إلى من هانت بهم صعاب السّنوات....إلى أصدقاء الدّراسة.

إلى كلّ من مَنَّ عليَّ بجهده ووقته وعلمه....أساتذتي الأفاضل.

الفهرس:

الدّراسة النّظريّة..... 6

-التهاب الجلد المثّي..... 7

- المرادفات..... 7
- التّعريف..... 7
- الوبائيّات.....7
- الآليّة الإمراضيّة..... 8
- التّظاهرات السّريريّة..... 16
- التّشخيص التّفريقيّ..... 21
- التّشريح المرضيّ..... 23
- اعتبارات خاصّة..... 24
- الأمراض المرافقة..... 26
- الإنذار..... 27
- العلاج..... 27

-حمض الأزيليك الموضعي..... 31

-الكيتوكونازول الموضعيّ..... 34

الدّراسة العمليّة.....36

-مقدمة البحث..... 37

-طرق وموادّ الدّراسة.....37

-طريقة إجراء الدّراسة.....38

-الموافقة المستنيرة.....40

-الاستبيان..... 43

-جمع النتائج وتحليلها..... 45

-النتائج.....46

-صور قبل وبعد العلاج..... 78

-مناقشة النّتائج.....81

-المقارنة مع الدراسات العالميّة.....81

-الخلاصة..... 84

-التّوصيات..... 84

-المراجع.....85

أوّلاً: الدّراسة النّظريّة

التهاب الجلد المثّي

Seborrheic dermatitis

المرادفات:

التهاب الجلد الوبيغائي Pityrosporal Dermatitis

التهاب الجلد في المناطق المثّية Dermatitis of the Sebaceous Area

التّعريف:

هو مرض جلدي حطاطي وسفي التهابي ناكس شائع، يصيب المناطق الغنيّة بالغدد الزّهميّة، كالوجه والفروة ومركز الصّدر والثّنيات والمنطقة الشّرجيّة التّناسليّة.

يتظاهر بلطخ حماميّة وسفيّة، غير واضحة الحدود، ويتميّز بمظاهر سريريّة مختلفة حسب المنطقة المصابة[1].

الوبائيّات:

يقسم التهاب الجلد المثّي حسب المرحلة العمريّة إلى شكلين:

الشّكل الطّفلي: يصيب حديثيّ الولادة خلال الأشهر الأولى من العمر، وهو محدّد لذاته.

شكل لدى البالغين: ذو سير مزمن، مع ذروة حدوث من العقد الرّابع إلى العقد السّادس[2].

يقدّر انتشار التهاب الجلد المثّي بحوالي 5 % من التّعداد العام، ولكن الدّرجات الخفيفة من وسوف الفروة أكثر شيوعاً، ويصل معدّل انتشارها لحوالي 50%[3].

يصيب كلا الجنسين، غير أنّ معدّل إصابة الذّكور ضعفيّ الإناث، قد يكون بسبب الفروقات الهرمونيّة بين الجنسين[4].

يشاهد التهاب الجلد المثّي عند المصابين بخمج باكر بفيروس نقص المناعة البشريّ المكتسب HIV، وقد يكون العلامة السّريريّة البدئيّة للخمج بالفيروس، حيث يتراوح معدّل انتشاره بين 30– 83 % عند المرضى إيجابيّي الـ HIV[5]، ويشاهد أيضاً عند المرضى المصابين بفيروس ابيضاض الدّم بالخلايا التائيّة البشريّ HTLV1[6]، ومرضى الاضطرابات العصبيّة مثل داء باركنسون[7]، واضطرابات المزاج[8]، ومرضى زرع الكلية[9]، ومرضى أذيّات النّخاع الشّوكي[10].

الآليّة الإمراضيّة:

لم يحدّد بالضّبط العامل الأساسيّ المسبّب لهذا المرض، لكن هناك العديد من العوامل المتّهمة الّتي تساهم بتطوّره.

1-الخمج الخمائريّ بالملاسيزيا Malassezia

الخمائر هي الفطور الّتي يكون الشّكل المسيطر فيها وحيد الخليّة وتنشأ بالتّبرعم.

الملاسيزيا (أو ما يدعى بالوبيغاء pityrosporum سابقاً) هي جنس من الفطور تعتبر من النّبيت الطّبيعيّ لجلد الإنسان وكثير من الحيوانات، ولكن قد تسبّب في بعض الأحيان حالات مرضيّة، مثل النّخاليّة المبرقشة، والتهاب الأجربة بالملاسيزيا، ونخاليّة الفروة Dandruff، والتهاب الجلد المثّي[11].

عند الولادة:

يكون الجلد عقيم بشكل عامّ، ثمّ يبدأ باكتساب الفلورا خلال أوّل ثلاثة أشهر من الحياة، بينما يقترح باحثون اكتساب الوليد لها عند عبوره أثناء الولادة، حيث سُجّل تواجدها عند 13– 15% من الولدان خلال الأسبوع الأوّل من الحياة، بالإضافة لوجود عوامل تزيد هذا الاستعمار مثل الإرضاع الوالديّ، بعض مستحضرات العناية الجلديّة خاصة المطرّيّات والملابس الكتيمة[12].

عند البلوغ:

يحدث زيادة في الإفراز الزهميّ بفعل التّحريض الأندروجينيّ للغدد الزّهميّة، مما يشجّع الاستعمار بالمالاسيزيا، حيث تصبح مكوّناً طبيعيّاً من فلورا الجلد عند البالغين، يرتبط توزّع الملاسيزيا بكثافة الغدد الزّهميّة، لأنّها تعتمد على الشّحوم الخارجيّة؛ بسبب افتقادها الجينات المركّبة للحموض الدّسمة لذلك فإنّ الفروة والوجه ومقدّمة القصّ والظّهر والأذن الخارجيّة تحمل أعلى عدد من هذه الخمائر؛ بينما لا تصاب الأظافر والمخاطيّات[13].

- **وبائيّات الملاسيزيا:** [14]

تعتبر الأنواع *M.restricta* و *M.globosa* (وهما نمطان مصليّان من *M.furfur*) الأكثر اتّهاماً في التهاب الجلد المثّي؛ حيث تمّ عزلهما بكثافة من فروة المصابين، بالإضافة لإمراضيّتهما في النّخالية المبرقشة ونخاليّة الرّأس.

تعدّ *M.sympodialis* أكثر أنواع الملاسيزيا تواتراً في المشاهدة عند البشر كنبيت طبيعيّ، حيث أظهرت دراسة وبائيّة أنّ 97% من الأفراد البالغين الطبيعيّين هم حملة لها في الفروة، بينما 92% هم حملة لها في منطقة الجذع.

- **الزّرع:**[15]

تكون مستعمرات الملاسيزيا ذات لون كريميّ، تميل في بعض الأحيان لتعطي لوناً أصفراً برتقاليّاً، مع وجود تنوّع هائل في أشكال المستعمرات.

إنّ هذه العضيّة محبّة للدّسم بشكل مجبر، يمكن زرعها في وسط عاديّ إذا ما غُطّي السّطح بزيت الزّيتون، مع إضافة الصّادات والسّيكلوهكزاميد لوسط الزّرع لتثبيط نموّ العضيّات الأخرى، كما أنّها تزرع على وسط سابورو دكستروز آغار أو على وسط مالت أو على وسط ديكسون المعدّل.

نموّ هذه العضيّات هوائيّ، ودرجة الحرارة المثلى لنموّها هي 35 – 37 درجة مئويّة، رغم أنّها قادرة على النموّ في درجة حرارة قدرها 27 درجة مئويّة.

- **الاستقلاب:**

تفرز الملاسيزيا أنزيمات متنوّعة، مثل اللّيباز (Lipase)، البروتياز (Protease)، فوسفاتاز (Phosphatase)، وغليكوزيداز (Glycosidase) حيث تساعدها بالتّكيّف مع البيئة المحيطة[16].

تقوم الملاسيزيا باستثناء *M.pachydermatis* باستقلاب الحموض الدّسمة طويلة السّلسلة المشبعة مثل حمض الأوليك والشّحوم الثّلاثيّة عبر اللّيباز (Lipase) والفوسفوليباز (phospholipase) وتنتج حموض دسمة حرّة.

تتميّز *M.furfur* بإنتاج أحماض دسمة ثنائيّة الكربوكسيل طويلة السّلسلة مثل حمض الأزيليك، والّذي يثبّط إنتاج الميلانين ويسبّب نقص تصبّغ[17].

إنّ تشكيل حمض الأوليك يضعف وظيفة حاجز البشرة ويسبّب الوسوف[18].

- **إمراضيّة الملاسيزيا:**

الملاسيزيا في طورها الخمائريّ رمامة غير ممرضة، وتصبح ممرضة عندما تتحوّل إلى الطّور الخيطي، بعض أنواع الملاسيزيا المشكّلة للنّبيت الجلديّ لديها قدرة إمراضيّة عالية، وتستطيع أن تتحوّل إلى الطّور الخيطي بسهولة.

حدوث الأعراض السريريّة يعتمد على العوامل الّتي تسمح بهذا التحوّل وأهمّ هذه العوامل:

المستويات العالية من الزّهم، التّعرّق الزّائد، تطبيق الزّيوت، نقص التّغذية، الحمل أو العلاج بموانع الحمل الفمويّة، إعطاء الستيروئيدات الجهازيّة أو الإصابة بداء كوشينغ، والصّادات الحيويّة أو مثبّطات المناعة.

الإصابة المتعدّدة داخل أفراد العائلة في بعض الأمراض كالنّخالية المبرقشة تقترح التّأهب الوراثيّ للإصابة بالخمج[19].

يدلّ على دور الملاسيزيا الاستجابة السّريريّة عند المعالجة بمضادّات الفطور مثل الكيتوكونازول، وذلك بالتّزامن مع نقص تعداد الخميرة وعودة ارتفاعها عند النّكس.

تواجد الملاسيزيا بكثافة في مناطق الجلد الغنيّة بالدّهون هو المسؤول عن إمراضيّتها، حيث تقوم بتدريك الكوليسترول و الشّحوم الثّلاثيّة لتعطي مستقلبات سامّة وليباز ومنتجات الأوكسجين المرجع[20].

تغزو الملاسيزيا (عند توفّر الظّروف المناسبة) الطّبقة المتقرّنة لتتفاعل مع الجهاز المناعيّ للمضيف، إمّا بشكل مباشر أو عن طريق وسائط كيميائيّة[21].

لوحظ حدوث التهاب الجلد المثّي عند مرضى التهاب الأجربة بالملاسيزيا والنّخالية المبرقشة بنسبة أعلى من غيرهم[22].

ولكن لا يزال الدّور الإمراضيّ للملاسيزيا مثار جدل، حيث قد يكون الجلد السّليم حاملاً لمستويات من الملاسيزيا مشابهة لتلك في الجلد المصاب كما أنّ عدد الخمائر لا يتناسب دوماً مع شدّة المرض، وكذلك لم يثبت أيضاً وجود مستوى أعلى من الخمائر عند مرضى HIV مقارنة بالأسوياء.

هذا ما جعل بعض الباحثين يرفضون الدّور الإمراضيّ للملاسيزيا مستدلّين كذلك بأنّ الكيتوكونازول لديه أيضاً فعاليّة مضادّة للالتهاب مساوية للهيدروكورتيزون 1% قد تكون هي المسؤولة عن التّحسّن السّريريّ لالتهاب الجلد المثّي، أمّا عن الحمل بالملاسيزيا فهو يختلف حسب تقنيات أخذ العيّنة[23].

2-العوامل الوراثيّة والجينيّة:

لم يثبت وجود استعداد وراثيّ واضح؛ إلّا أنّ الدّراسات الحديثة اقترحت وجود ارتباط بين التهاب الجلد المثّي و **HLA-A*32، HLA-DQB1*05، HLA-DRB1*01**[24].

سُجّلت مؤخّراً طفرة znf750 المرمّزة لبروتين zincfinger (C2H2) عند مرضى لديهم اندفاع شبيه بالمثّي[25]، لوحظ انتشار بنسبة 31% عند مرضى متلازمة داون Down Syndrome [26].

3-الإفراز المثّي:[28,27]

يعتبر نشاط الغدد الزّهميّة عامل مؤهّب لحدوث التهاب الجلد المثّي، إلّا أنّ مستوى الإفراز المثّي لا يتعلّق بشدّة المرض؛ ليس لدى كلّ المرضى إفراز مثّي شديد، وكذلك مرضى العدّ الشّائع لديهم إفراز مثّي شديد، ولكن رغم ذلك لا يوجد لديهم التهاب جلد مثّي.

تكون الغدد الزّهميّة فعّالة عند الولادة، ولكن عندما ينقطع التّحريض بالأندروجينات الوالديّة في الشّهر السّادس وسطيّاً تصبح غير فعّالة، وذلك لمدّة 9-12 سنة وهذه الملاحظة مهمّة في العلاقة مع سنّ حدوث التهاب الجلد المثّي.

يميل المرض لإصابة المناطق المثّية، كما تتحسّن الأعراض السّريريّة لالتهاب الجلد المثّي لدى مرضى داء باركنسون الّذين لديهم إفراز زهميّ زائد عند إعطائهم مركّبات اللّيفودوبا، وأيضاً تتّحسّن الحالات الشّديدة من التهاب الجلد المثّي بالرّيتنوئيدات الجهازيّة الّتي تسبّب ضمور في الغدد الزّهميّة، كما أنّ بشرة المصابين تحمل مستويات عالية من الشّحوم الثّلاثيّة TG والكوليسترول، هذه العوامل جميعها دفعت الباحثين لاتّهام الإفراز المثّي بلعب دور في إحداث هذا المرض.

4-المناعة:

تتفاعل الملاسيزيا مع الخلايا التي يتعزّز وجودها بالجلد بالحالات الالتهابيّة، مثل الخلايا الكيراتينيّة والخلايا المتغصّنة والبالعات، حيث تقوم الخلايا المتغصّنة بتفعيل الخلايا النقويّة وتنبيه الجهاز المناعيّ بالجلد، وبالتّالي تحرّض إفراز السّيتوكينات ماقبل الالتهابيّة، كما ترتبط الملاسيزيا مع الـ TLR2 ، وتفعّل السّبيل الالتهابيّ الكلاسيكيّ TLR-MyD88-NF-κB.

كما تؤثّر بشكل غير مباشر على الخلايا عن طريق إفرازها لمواد تحرّض نخاليّة الرّأس والتهاب الجلد المثّي مثل: مستقلبات الإندول[29].

الكثير من مرضى التهاب الجلد المثّي لديهم مستويات طبيعيّة من خمائر الملاسيزيا، ولكن مع ردّ مناعيّ غير طبيعيّ سواءً للخمائر نفسها أو مستقلباتها من حمض الأراشيدونيك و اللّيباز ومنتجات الأوكسجين المرجع، ممّا يؤدّي لزيادة في الخلايا القاتلة الطّبيعيّة، بينما يحدث نقص في استجابة الخلايا التّائيّة المساعدة عند مقارنتهم مع مجموعة الشّاهد[30].

ينتج عن تبدّل الاستجابة المناعيّة الخلويّة التّائيّة ارتفاع في مستويات IL10 مع نقص في كلّ من IL2 و INFy.

كما لوحظ أنّ الخلايا الكيراتينيّة يمكن أن تنتج وسائط قبل التهابيّة مثل:

IL- α1، IL-6، IL-8، IL-12، وعامل نخر الورم TNF-α بتحفيز مباشر من الملاسيزيا[31].

إنّ إنتاج مستقلبات معدّلة للمناعة قد تكون متّهمة متل الملاسيزين malassezin و indole-3-carbaledhyde في جلد المرضى مع التهاب جلد مثّي مترافق مع *M.restricta*. تعمل هذه المستقلبات كروابط لمستقبل هيدروكربون orhydrocarbon recept، وهو مستقبل نووي ومنظّم لوظيفة مستقبل Toll–like[33,32].

يعتقد بعض المؤلّفين أنّ اضطراب النّبيت الجلديّ، وفعاليّة اللّيباز، والجذور الأكسيجينيّة الحرّة ترتبط بالإمراضيّة أكثر من تبدّل الحالة المناعيّة[14].

5-العوامل الفيزيائيّة:

لوحظ دور التّقلبات المناخيّة في حدوث تفاقم لهذا المرض، حيث يسوء في الشّتاء وبداية الرّبيع، بينما تحدث الأشعّة فوق البنفسجيّة والّتي مصدرها الشّمس تحسّناً، وبالتّالي يتحسّن المرض في فصل الصّيف ما لم تكن درجة الحرارة والرّطوبة شديدتين، حيث يسوء المرض أيضاً بالتّعرّق الزائد، لذلك فإنّ وجود العوامل الّتي تساعد على احتباس الزّهم والعرق على سطح الجلد مثل الألبسة الكتيمة المصنوعة

من النّايلون والحرير الصّناعي والصّوف، وفي حال السّكن في غرف سيّئة التّهوية وزائدة الدّفء يتفاقم المرض نتيجة لازدياد التّعرّق[27].

عند استخدام الأقنعة الطّبيّة للوقاية من الإصابة بداء فيروس كورونا 19 (COVID 19) في ظلّ الجائحة الحاليّة لوحظ تفاقم التهاب الجلد المثّي في الوجه، وازدياد الحكّة عند ارتداء الأقنعة لفترات طويلة يوميّاً؛ حيث أنّ ارتفاع درجة حرارة الوجه تحرّض تغيّر النّبيت الطّبيعيّ للجلد (تكاثر الملاسيزيا) وتُغيّر نفوذيّة الحاجز الجلديّ وتزيد التّعرّق[34].

افترض الباحثون أنّ ارتفاع درجة حرارة الوجه المغطّى بالقناع تحرّض ازدياد إفراز الزّهم بمعدّل 10% مقابل كلّ ارتفاع درجة مئويّة واحدة في درجة الحرارة[35].

6-العوامل الهرمونيّة:[36]

يبدو أنّ تأثير الهرمونات الأندروجينيّة ذو علاقة وثيقة بالمرض لأسباب عديدة منها:

- يشاهد التهاب الجلد المثّي عند الرّضّع حيث تكون الغدد الزّهميّة فعّالة عند الولادة، بسبب التّحريض النّاجم عن الأندروجينات الوالديّة، ولكن عندما ينتهي التّحريض تتوقّف هذه الغدد عن العمل حتّى سنّ البلوغ.
- يتحسّن التهاب الجلد المثّي بشكل كبير أثناء الحمل.
- أشيع عند الذّكور في جميع الفئات العمريّة منه عند الإناث.
- التهاب الجلد المثّي شائع عند الرّجال الكهول والنّساء ما بعد سنّ الضّهي، حيث أنّ فعاليّة الغدد الزّهميّة تنشّط بالأندروجين وتتثبّط بالإستروجين المبيضيّ، ولذلك فتطوّره بعد سنّ الضّهي ناتج عن نقص إنتاج الإستروجين المبيضيّ.

7-اضطرابات النّقل العصبيّ:

ترتبط العديد من الاضطرابات العصبيّة مع التهاب الجلد المثّي، غالباً تتنج الأمراضيّة عن اضطراب في حركة الوجه وتراكم الزّهم، تتضمّن داء باركنسون، الزّهايمر، تكهّف النّخاع، الصّرع، الإحتشاء الدّماغيّ، التّأخّر العقليّ، شلل الأطفال، الشّلل الرّباعيّ، بعد التهاب الدّماغ، أذيّة العصب مثلث التّوائم، وشلل العصب الوجهيّ.

كذلك الأدوية العصبيّة المسبّبة لأعراض باركنسونيّة تسبّب التهاب جلد مثّي، ممّا يقترح أنّ النّواقل العصبيّة قد تلعب دوراً في هذا المرض[37].

كما لوحظ أنّه عند علاج مرضى داء باركنسون ب Levodopa قد يؤدّي إلى تحسّن التهاب الجلد المثّي أحياناً، قد يكون ذلك بآليّة إنقاص إفراز الزّهم عند وجود فرط إفراز زهميّ، لكن ليس له تأثير في حال معدّل الإفراز الطبيعيّ[38].

حديثاً تمّ تحديد دور للاتّصالات بين الجهاز العصبيّ والجلد في إمراضيّة الأمراض الجلديّة، وقد تلقي الضّوء على العلاقة بين باركنسون والتهاب الجلد المثّي[39].

8-الاضطرابات النّفسيّة:

للشدّة النّفسيّة تأثير سيّء على سير المرض، ويبدو المرض لدى الكثيرين كمشعر انفعاليّ لديهم، سُجّل الاكتئاب والجهد العاطفيّ واضطراب المزاج من المفاقمات[36].

كما سُجّل معدّل عالٍ عند الجنود في حال الحرب[40].

9-الأدوية:

توجد بعض الأدوية والّتي تعتبر من مفاقمات التهاب الجلد المثّي أو قد تسبّب اندفاعات شبيهة بالتهاب الجلد المثّي أهمّها:

هالوبيريدول، الكلوربرومازين، اللّيثيوم، بوسبيرون[41]، فلوكسيتين، باروكسيتين، ميرتازابين[42]،غابابنتين، فينوثيازين[43]، سيميتدين، إيثوناميد، أملاح الذّهب، غريزيوفولفين، ميثوكسالين، بسورالين، إنترفيرون ألفا[44].

أو الّتي تحتوي على مجموعات السّلفيدريل sulphydryl groups مثل (captopril, d-penicillamine, gold sodium thiomalate) [45].

يحرّض 5-flurouracil اندفاع شبيه بالتهاب الجلد المثّي[46].

كان التهاب الجلد المثّي من المضاعفات الجلديّة في دراسة طوليّة للمرضى مع عدوى فيروس الالتهاب الكبدي C معالجين بإنترفيرون ألفا interferon α وريبافيرين ribavirin[47].

قد يكون التهاب الجلد المثّي محرّض بأدوية المعالجة الكيماويّة، مثل مثبّط عامل النّمو erlotinib[48] ، مثبّطات multikinase مثل Sorafenib[49] و sunitinib[50]، ومثبّطات BRAF مثل Dabrafenib[51] و Vemurafenib[52].

10-شذوذات التّكاثر البشرويّ:[53]

اقترح بأنّ فرط التّكاثر البشرويّ أو عسر التّقرن الذي يحدث في التهاب الجلد المثّي عائد إلى زيادة نشاط الكالموديولين، والّذي يشاهد أيضاً في الصّداف، هذا ما يفسّر تحسّن المرض على الأدوية المنظّمة لعمليّة التّقرن مثل حمض الأزيليك.

11-الاضطرابات الغذائيّة:

لم تثبت علاقة التهاب الجلد المثّي بأعواز الفيتامينات أو المعادن، ورغم أنّ مرضى عوز الزنك قد تظهر لديهم اندفاعات شبيهة بهذا المرض خاصّة عند الرضّع والتي تتحسّن بتعويض الزّنك[54].

وكذلك لوحظ انخفاض مستوى الزّنك المصليّ عند مرضى التهاب الجلد المثّي مقارنة بالأشخاص الأصحّاء[55].

كذلك الأمر في حال الرضّع الّذين لديهم عوز في البيوتين، البيوتينيداز، والحموض الدّسمة الحرّة، قد تظهر لديهم أيضاً اندفاعات شبيهة بالتهاب الجلد المثّي[56].

ذكرت دراسة انخفاض مستويات فيتامين د المصليّة عند مرضى التهاب الجلد المثّي[57].

12-الدّويديّة الجريبيّة Demodex:[58]

تمّ دراسة ترافق التهاب الجلد المثّي مع الاحتشار بالدّويديّة الجريبية، حيث لوحظ ارتفاع أعداد الدّويديّة الجريبية عند مرضى التهاب الجلد المثّي مقارنة بالأشخاص السّليمين.

قد تساهم الدّويدية الجريبيّة بتطوّر المرض، عن طريق تفعيل الجهاز المناعي، تفعيل الالتهاب، أو التّغيّرات المحدثة بالأجربة الشّعريّة، ولكن لايزال غير مؤكّداً فيما إذا كانت السّبب لحدوث المرض.

يجب أخذها بعين الاعتبار في الحالات المعنّدة على العلاج.

التّظاهرات السّريريّة:

أوّلاً: التهاب الجلد المثّي عند الرضّع: [60,59]

يظهر الاندفاع بشكل عام بين الأسبوع الثّاني والشّهر السّادس من الحياة، ولكن بشكل أشيع بين الأسبوع الثّالث والأسبوع الثّامن، وهو يتناسب مع العمر الّذي يزيد فيه إفراز المثّ، حيث يتراجع بعدها عفويّاً حتّى البلوغ.

يميل المرض في الفروة لإصابة قمّة الرّأس والمنطقة الجبهيّة، مع جلبات نازّة وحمامى بينما تكون إصابة الوجه أشيع في الجبهة والحاجبين والأجفان والطّيات الأنفيّة الشّفويّة.

قد تمتدّ الإصابة حول العنق وعلى جانبيّ الوجه إلى المنطقة الصّدغيّة، وتكون إصابة المنطقة خلف الأذن هي الأكثر شدّة.

في المنطقة الحفاضيّة تشمل الإصابة الثّنيات، وعلى الجذع تفضّل الإصابة منطقة السّرّة.

يتظاهر المرض على شكل مناطق من الحمامى واضحة الحدود مع وسوف.

تكون آفات الفروة والثّنيات متمادي، ولكن في المناطق الأخرى تبدأ الآفات غالباً على شكل مناطق بيضويّة أو مدوّرة صغيرة تمتدّ فيما بعد وتتلاقى.

تميل الوسوف لأن تكون ملتصقة ذات لون أصفر بنّي كبيرة الحجم دهنيّة الطّبيعة على الفروة، ولكنّها تكون أصغر وأكثر بياضاً وأجفّ في المناطق الأخرى.

يعتبر البعض قبّعة المهد cradle cap مرضاً منفصلاً عن التهاب الجلد المثّي عند الولدان، فيما يعتبرها البعض شكلاً منه.

في بعض الحالات يبدأ المرض في المنطقة الحفاضيّة، وفي حالات أخرى يبدأ في الوجه والفروة، ولكن من النّادر أن يبدأ الاندفاع على جلد الجذع خارج المنطقة الحفاضيّة.

أحياناً يظهر الاندفاع بشكل متزامن في الوجه والفروة والمنطقة الحفاضيّة، ويميل للانتشار بسرعة خفيفة ليشمل الفروة والوجه والعنق والمنطقة الحفاضيّة والمنطقة الإبطيّة.

الحالة العامّة للرّضيع تكون جيّدة والحكّة خفيفة نسبيّاً على عكس التهاب الجلد التّأتّبي، ولا يحدث اضطراب في النّوم والتّغذية.

صورة رقم **(1)** التهاب جلد مثّي على الفروة عند رضيع (قبّعة المهد)[2].

صورة رقم **(2)** التهاب جلد مثّي منتشر بالثّنيات والجذع والأطراف[2].

ثانياً : التهاب الجلد المثّي عند البالغين:[61, 2]

يبدأ بالظّهور منذ البلوغ وقد يستمرّ حتّى العقد السّابع مع قمّة في العقد الرّابع.

معظم أشكال التهاب الجلد المثّي تشترك بتظاهرات محدّدة، وتشمل الإصابة الفروة والوجه والمنطقة أمام القصّ وبين الكتفين والثّنيات، وتميل الآفات إلى كونها باهتة أو بلون أحمر مصفرّ ومغطّاة بوسوف دهنيّة.

هناك أشكال سريريّة مختلفة لالتهاب الجلد المثّي عند البالغين تحدث بدرجات مختلفة من الشّدّة، فهي متغيّرة جدّاً مع ميل المرض إلى الإزمان والنّكس.

الأشكال الشّديدة والواسعة من المرض قد تختلط بارتكاس أكزيمائيّ بعيد عن مكان الإصابة البدئيّة وخاصّة أكزيما عسر التّعرّق والأكزيما القريصيّة.

قد يأخذ شكل مقوّس أو ورقيّ وسفيّ.

قد يتحرّض بالأدوية والتهاب الجلد الجرثوميّ الخمجيّ.

نادراً ما يتعمّم التهاب الجلد المثّي ويتحوّل إلى أحمريّة.

قد تكون الحكّة شديدة وغير متناسبة مع العلامات السّريريّة، وخاصّة على فروة الرّأس.

الفروة:[62]

نخاليّة الفروة هي التّظاهرة الباكرة لالتهاب الجلد المثّي، وفي مرحلة لاحقة يحدث احمرار حول الجريبات وتوسّف تدريجيّ يمتد ليشكّل لطخات محدّدة قد تبقى مبعثرة أو تجتمع لتشمل جزء أكبر من الفروة، وقد يمتدّ أمام الخطّ الجبهيّ للشّعر، ويسمّى الإكليل المثّي corona seborrhoeica. في الحالات المزمنة قد يكون هناك درجة من فقدان الشّعر العكوس.

الوجه:[63,2]

يصيب التهاب الجلد المثّي غالباً منتصف الوجه ليشمل بشكل وصفيّ الجزء الأنسيّ من الحاجبين، الجبهة، المقطّب، الطيّات الأنفيّة الشّفويّة وحول المنخرين، ويتظاهر بلطخ أو لويحات حماميّة وسفيّة.

التهاب حوافّ الأجفان شائع، حيث تكون محمرّة ومغطّاة بوسوف بيضاء صغيرة، وقد تتشكّل جلبات وتنفصل تاركة قرحات صغيرة تشفى مع تندّب وتخرّب الجريبات الشّعريّة للأهداب.

قد يكون نقص التّصبّغ بارزاً في الأفراد ذويّ البشرة الدّاكنة.

صورة رقم **(3)** التهاب جلد مثّي على الوجه[2].

الجذع:[64]

تكون الآفة البدئيّة عبارة عن حطاطات جريبيّة حمراء بنّيّة صغيرة مغطّاة بوسوف دهنيّة، وقد تكون الاندفاعات واسعة الانتشار عند بعض المرضى.

يحدث توسّع وتلاقي الحطاطات الجريبيّة لتعطي مظهر اندفاع متعدّد الحلقات له وسوف نخاليّة ناعمة في المركز ووسوف دهنيّة أكبر في المحيط مع حطاطات حمراء داكنة.

تحدث أشكال مختلفة من التهاب الجلد المثّي في الجذع، أشيعها هو الشكل التّويجي (الشّبيه ببتلات الأزهار) petaloid ، ويدعى كذلك لأنّ الآفات تأخذ شكل البتلات، يشاهد هذا الشّكل عادة عند الرّجال في مقدّمة الصّدر، وفي المنطقة بين الكتفين.

هنالك شكل أندر، يدعى الشّكل الشّبيه بالنّخاليّة pityriasiform ، وهو عبارة عن اندفاع حماميّ وسفيّ معمّم، شبيه إلى حدّ ما بالنخاليّة الورديّة ولكن أكثر شدّة، في حالات خاصّة قد يشمل العنق فوق خطّ الشّعر، وهو ليس حاكّ بشكل خاصّ، ويشفى بشكل عفويّ، ولكن أبطأ من النّخاليّة الورديّة.

عند بعض المرضى قد تصبح الآفات صدافيّة الشّكل.

صورة رقم **(4)** التهاب جلد مثّي على الصّدر[60].

الثّنيات:[65]

يحدث التهاب الجلد المثّي في الثّنيات بشكل أقلّ شيوعاً من التّوضّعات سابقة الذّكر، وتتظاهر الآفات في الإبط، والمغبن، والنّاحية الشرجيّة التّناسليّة، وتحت الثّدي، وفي السّرّة بشكل مذحيّ؛ أي حمامى ذات حدود واضحة، ولكن مع وسوف دهنيّة أقلّ، كما تتطوّر شقوق متجلّبة في الطّيّات.

قد يتطّور التهاب جلد نازّ بشكل ثانويّ؛ نتيجة التّعرّق، والأخماج الثّانويّة، والعلاج غير المناسب.

عند إصابة المنطقة التّناسليّة تتراوح شدّة الإصابة من حمامى وسفيّة خفيفة إلى التهاب جلد متجلّب شديد، قد يتطوّر في هذا الموضع، وبشكل أقلّ في الأماكن الأخرى، لويحات سميكة حمراء داكنة وسفيّة صدافيّة الشّكل.

صورة رقم **(5)** التهاب جلد مثّي في منطقة الإبط[60].

التّشخيص التّفريقيّ:

في الحالات الوصفيّة يكون من السّهل وضع التّشخيص ولكن في بعض الحالات قد يكون صعباً، حيث يتشابه سريريّاً مع طيف واسع من الأمراض.

عند الرّضّع:[67,66]

إنّ التهاب الجلد المثّي هو تشخيص يجب وضعه في الحسبان، عند كل رضيع لديه آفات حماميّة، خاصّة إذا كانت منتشرة وذات وسوف زهميّة.

لكنّ العديد من الولدان الّذين تمّ تشخيصهم بالتهاب جلد مثّي قد يكون من الممكن تشخيصهم بمرض آخر كالمذح، التهاب الجلد الحفاضيّ التّخريشيّ، التهاب الجلد التّأتّبيّ، الصّداف عند الولدان، عوز الزّنك، عوز الكاربوكسيلاز المتعدّد والأعواز المناعيّة البدئيّة.

الملامح التّشخيصيّة لالتهاب الجلد المثّي هي توزّعه في الفروة والطّيّات الدّانية، والغياب النّسبي للحكّة، ولكنّها ليست نوعيّة بشكل كافٍ للتّعرف على المرض سريريّاً.

يشكّل التّفريق عن التهاب الجلد التّأتّبيّ مشكلة تشخيصيّة؛ عند بعض المرضى المصابين بالتهاب جلد مثّي عند الولدان وصفيّ سريريّاً قد يتحول المرض بشكل تدريجيّ إلى التهاب جلد تأتّبيّ وصفيّ، هذه

الملاحظة قادت الكثير إلى اعتبار أنّ التهاب الجلد المثّي عند الولدان ما هو إلّا شكل مثّي لالتهاب الجلد التّأتّبي.

التهاب الجلد التّأتّبي يميل ليصيب الوجنتين، والسّاعدين، والسّاقين بينما يعفّ عن المنطقة الحفاضيّة وباقي الثّنيات.

الحكّة أشيع وأكثر شدّة في التهاب الجلد التّأتبيّ، ولكن يجب أن يبقى في الحسبان أنّ الحكّة قد لا تكون دليلاً عند الولدان.

الآفات المنتشرة بشكل واسع مع حكّة شديدة، وإصابة الرّاحتين والأخمصين، تقترح إصابة الرّضيع بعدوى الجرب.

الصّداف عند الرّضيع يأخذ شكل لويحات حماميّة واضحة الحدود، ذات وسوف بيضاء غير زهميّة، مع ميل أقلّ لإصابة الثّنيات، يعتقد أنّه في نسبة قليلة من الحالات قد يكون التهاب الجلد المثّي عند الولدان تظاهرة باكرة للصّداف.

قد تتظاهر أدواء الخلايا النّاسجة بلانغرهانس بشكل شبيه بالتهاب الجلد المثّي، وخاصّة من حيث التّوضع في الفروة والنّاحية المغبنيّة والإبطيّة، ولكن الفحص الدّقيق يبدي أنّ الاندفاع في حالة أدواء الخلايا النّاسجة بلانغرهانس يتألّف من حطاطات صغيرة الحجم متجمّعة في عناقيد، وقد تصبح متمادية في أماكن معيّنة بشكل خاصّ في الثّنيات الدّانية والمنطقة خلف الأذن.

بالإضافة إلى ذلك قد يتواجد مركّب نزفيّ حبريّ، ويمكن أن يكون الطّفل هامداً وبحالة غير جيّدة. ولكن هذا لا يحدث دائماً، فقد يكون هنالك تظاهرات أخرى للمرض كالإصابة الفمويّة والآفات الشّرجيّة التّناسليّة والكتل الرّخوة في الفروة والضّخامة الكبديّة الطّحاليّة.

عندما يكون هناك شكّ تشخيصيّ بأدواء الخلايا النّاسجة بلانغرهانس يجب إجراء خزعة جلديّة.

الأعواز المناعيّة البدئيّة تتظاهر باندفاع أكزيمائيّ، له ميل لإصابة الثّنيات الدّانية، قد تشاهد اندفاعات مشابهة في اضطرابات أعواز المناعة الثانويّة، كما في حالة الإصابة الخلقيّة بفيروس عوز نقص المناعة البشريّ المكتسب.

عوز الكاربوكسيلاز المتعدّد يتظاهر عند الولدان باندفاع حماميّ وسفيّ واضح الحدود، يبدأ في الفروة والحاجبين وحوافّ الأجفان، ثمّ يمتد لاحقاً ليشمل المنطقة حول الفمّ والمنطقة حول الشّرج ومناطق الثّنيات الأخرى.

قد يحدث التهاب أجفان والتهاب ملتحمة وقرنيّة ممّا يسبّب رهاب ضياء. الإقياء عرض شائع، والتّظاهرات العصبيّة مسيطرة بشكل خاصّ ومنها الاختلاجات، والتّأخّر الرّوحي الحركيّ، ونقص المقوّية، والرّنح.

عند البالغين:[68]

يتنوّع التّشخيص التّفريقيّ لالتهاب الجلد المثّي حسب المنطقة المصابة.

الفروة: الصّداف، سعفة الفروة، التهاب جلد تماسيّ، قوباء.

الوجه: الورديّة، التهاب جلد تماسيّ، قوباء، ذئبة حماميّة قريصيّة، السّاركوئيد، وحساسيّة ضيائيّة دوائيّة.

الصّدر والظّهر: نخاليّة ورديّة، نخاليّة مبرقشة، ذئبة حماميّة تحت حادّة، صداف، التهاب الأجربة بالوبيغاء، وداء داريه.

الثّنيات: المذح، الوذح، سعفة الجسد، صداف مقلوب، التهاب جلد تماسيّ، والفقاع العائليّ الحميد.

المعمّم: عدوى الجرب، سفلس ثانويّ، فقاع ورقيّ، فقاع حماميّ، واندفاع دوائيّ.

الأحمريّة: صداف، التهاب جلد تماسيّ، أحمريّة دوائيّة، لمفوما جلديّة، نخاليّة شعرويّة حمراء، والتهاب جلد سفعيّ مزمن.

قد تحدث آفات شبيهة بالتهاب الجلد المثّي في حالات عوز الزّنك والتهاب جلد النّهايات المعويّ.

قد تتشابه اللّمفوما الجلديّة التّائيّة في المرحلة المبكّرة مع التهاب الجلد المثّي.

قد تسبّب بعض الأدوية اندفاع يشبه التهاب الجلد المثّي.

التّشريح المرضيّ:[69]

من الممكن الاعتماد على الخزعة في نفي العديد من الحالات الملتبسة مع التهاب الجلد المثّي، وذلك رغم طبيعته النّسيجيّة غير النّوعيّة، ولكن بشكل عام تبدي مظاهر مشتركة لكل من الصّداف والتهاب الجلد المزمن.

يتمّ فقدان معظم الطّبقة المتقرّنة خلال التّثبيت ومعظم خلاياها تكون خطلة التقرن.

اعتماداً على المرحلة الزّمنيّة لخزع الآفة تتراوح التّظاهرات النّسيجيّة بين الحادّة وتحت حادّة ومزمنة من التهاب جلد سفاجي.

المرحلة الحادّة:

فرط تقرّن سويّ التّقرّن مع خطل تقرّن بؤريّ، شواك خفيف إلى متوسّط مع سفاج بؤريّ خفيف الشّدّة، ويعدّ السّفاج التّظاهرة الأساسيّة، الّتي تميّز التهاب الجلد المثّي عن الصّداف.

تبدي الأدمة رشاحة التهابيّة سطحيّة حول وعائيّة من لمفاويّات وناسجات.

يبدو أنّ الحدثيّة البدئيّة هي التّدفق الحليمي squirting papilla، حيث يحدث توسّع الشّعريّات في الحليمات الأدميّة يتلوه هجرة الخلايا الالتهابيّة عبر جدار الوعاء إلى البشرة ممّا يحدث السّفاج، وهذا مشابه للشلّال الالتهابيّ الّذي يحدث في الصّداف.

المرحلة تحت الحادّة:

عندما يتراجع الالتهاب تحدث زيادة في إنتاج الخلايا الكيراتينيّة، وزيادة في التّكاثر البشرويّ، ويزداد التّوسّف، ويمكن ملاحظة وجود خمائر الملاسيزيا في الطّبقة المتقرّنة.

المرحلة المزمنة:

يزداد فرط التّنسّج صدافيّ الشّكل، ويقلّ السّفاج، ممّا يجعل تمييزه عن الصّداف صعباً.

الدّراسات تحت النّسيجيّة كذلك تبدي تشابهاً مع الأكزيما القريصيّة أكثر من أكزيما التّماس الأرجيّة أو التّخريشيّة.

<u>اعتبارات خاصّة:</u>

1-التهاب الجلد المثّي عند مرضى الإيدز:

يعتبر التهاب الجلد المثّي من التّظاهرات الأشيع والأبكر عند المرضى المصابين بفيروس عوز المناعة البشريّ المكتسب HIV، حيث يمكن له أن يبدأ بالظّهور بمجرّد أن ينقص تعداد اللّمفاويّات

التّائيّة نمط الـ CD4 عن 500 خليّة/مم^3، كما يحدث عادة تفاقم لالتهاب الجلد المثّي عند تطوّر المرض.

قد يحدث في وقت مبكّر حيث يكون ذلك علامة سريريّة أوّليّة للإصابة بالفيروس، ويجب إجراء اختبارات الفيروس لتقليل احتمال التّشخيص المتأخّر[71,70] .

قد يتظاهر بأشكال سريريّة مختلفة الشّدة منها الأحمريّة[72].

يعود سببه إلى تحريض نموّ الخمائر بشكل ثانويّ للتّثبيط المناعي، حيث لوحظ بأنّ الاندفاع الوجهيّ البدئيّ من التهاب الجلد المثّي يظهر لديهم بشكل طفح الفراشة، ليشبه بذلك الاندفاع الوجهيّ في الذّئبة الحماميّة الحادّة.

كما أنّ مرضى الإيدز المصابين بالتهاب الجلد المثّي يميلون لإبداء المظاهر المزمنة في الخزعات النّسيجيّة، حيث نلاحظ الإصابة الجريبيّة، يزداد خطل التّقرّن، وقد يوجد عدد أكبر من الخلايا البلازميّة، والعدلات، والغبار النّوويّ ضمن البشرة خطلة التّقرّن، بالإضافة لوجود النّخر، وتكون أعداد خمائر الملاسيزيا أكبر في جلد مرضى التهاب الجلد المثّي المصابين بالإيدز من مرضى التهاب الجلد المثّي غير المصابين بالإيدز[73].

2-الصّداف المثّي:[74]

استخدم مصطلح الصّداف المثّي Sebopsoriasis لوصف المرضى الّذين يظهر لديهم تراكب للمرضين معاً، حيث تميل الآفات للظّهور على الفروة والوجه ومقدّم الصّدر، كما في التهاب الجلد المثّي، إلّا أنّها تكون ذات لون حماميّ أكثر وضوحاً، مع حواف أسمك وأكثر تحديداً وبشكل مشابه تماماً لآفات الصّداف.

أمّا الخزعة النّسيجيّة تعطي موجودات مشابهة للشّكل المزمن من التهاب الجلد المثّي.

3-الأحمريّة التّوسفيّة عند الرضّع(داء لينير):

هي حالة نادرة ومهدّدة للحياة تتميز سريريّاً بالثّلاثي التّالي:

- أحمريّة شبيهة بالتهاب الجلد المثّي منتشرة وشديدة، تبدأ على الفروة أو المنطقة الحفاضيّة.
- يتلوها اضطراب معديّ معويّ مستمرّ مع نقص وزن.

- وانتانات ناكسة ومتكرّرة بالمبيضّات والعنقوديّات المذهّبة.

ماتزال الآليّة المرضيّة غير واضحة بدقّة[75].

يكون الرّضيع في حالة عامّة سيّئة، حيث يحدث لديه ترفّع حروريّ، فقر دم، إسهال، إقياء، نقص وزن، وقد تصل للموت أحياناً، إن لم تعالج باكراً وبشكل مناسب بالإماهة الوريديّة مع تنظيم الحرارة، بالإضافة للصّادات عند وجود إنتان جرثوميّ ثانويّ.

يوجد لداء لينيير شكلين: عائليّ وغير عائليّ، يرتبط النّمط الوراثيّ عادة مع عوز عوامل المتمّمة c5\c3، وسوء وظيفة البالعات، ممّا ينتج عنه عيب في القضاء على الجراثيم، لذلك فالمرضى بحاجة لعلاج إضافيّ بنقل البلازما الطازجة المجمدة، أو دم كامل لتعويض هذا النّقص في المتمّمة.

العلاج يتضمّن تعويض السّوائل والعناصر الغذائيّة، وصادّات للسّيطرة على الإنتانات، ونقل بلازما طازجة مجمّدة.

الإنذار يعتمد على العلاج[76].

الأمراض المرافقة:

لوحظ ترافق التهاب الجلد المثّي مع بعض الأمراض كنقص التّروية القلبيّة[77]، سوء التّغذية، الصّرع، البدانة، الكحوليّة وبشكل خاصّ التهاب البنكرياس الكحوليّ[78].

وجدت بعض الدّراسات ترافق التهاب الجلد المثّي مع الاكتئاب، القلق، القمه العصبيّ[79]، ارتفاع ضغط الدّم[80] وزيادة محتوى الدّهون في الجسم[81].

كما قد يكون التهاب الجلد المثّي عامل تنبّؤي للمتلازمة الاستقلابيّة[82].

قد يكون أحد الطّفوح المرافقة لداء فيروس كورونا، حيث ظهر التهاب الجلد المثّي عند 4 مرضى (4.2%) من أصل 96 مريض مصاب بفيروس كوفيد 19، تمّت مراقبتهم[83].

الإنذار:[84]

يكون الإنذار عند الرّضّع جيّد حتى دون معالجة، والشّفاء يحدث خلال عدّة أسابيع في معظم الحالات، والنّكس غير شائع بعد الشّفاء، ولكن تبقى النّوب المعمّمة والأحميّة واردة الحدوث، بينما استمرار المرض يدفعنا للبحث عن تشخيص آخر، مثل التهاب الجلد التّأتّبيّ، أو الصّداف، أو عوز الزّنك، أو أدواء الخلايا النّاسجة بلانغرهانس، أو عوز مناعيّ، ولا يوجد دليل أنّ الرّضّع المصابين به سيتكرّر لديهم عند البلوغ.

بينما يكون السّير مزمناً ناكساً عند البالغين، مع ميل للتّفاقم عند مرضى الإيدز وباركنسون.

العلاج:

أوّلاً: عند الرّضّع:

عادة الشّكل السّليم ذاتيّ الشّفاء يستجيب للعلاج بالشّامبو، المطريّات، إيميدازول موضعي، وستيروئيد موضعيّ خفيف إن دعت الحاجة.

يجب على الأطفال المصابين إجراء حمّام يوميّ، ويجب تجنّب استخدام الصّوابين غير المخصّصة للأطفال، كما يجب تجنّب الإزالة العنيفة للجلبات، سواء بشكل ميكانيكيّ، أو بحالّات القرنين منعاً لحدوث تقوبؤ ثانويّ بالمبيضّات أو العنقوديّات.

بعد الحمام يجب استخدام مضادّات الفطور الموضعيّة، حيث أبدى الكيتوكونازول الموضعيّ 2% فعاليّة في نسبة عالية من الحالات، حيث يطبّق مرّة واحدة أو مرّتين يوميّاً، ولمدّة 10- 14 يوم، كما يجب تطبيق كريمات أو مراهم مطرّيّة في أوقات أخرى، خاصّة في المنطقة الحفاضيّة[86,85].

بالحالات الشّديدة أو المعنّدة يمكن العلاج الموضعيّ بالستيروئيدات الخفيفة لفترة قصيرة، تطبّق مرّة واحدة يوميّاً لمدّة أسبوع، أو كريم كيتوكونازول 2%، أو شامبو مرّتين أسبوعيّاً لمدّة أسبوعين.

الستيروئيدات مفضّلة إذا كان المركّب الالتهابيّ مسيطر.

شامبو أو كريم الكيتوكونازول 2% مفضّلان بالحالات المنتشرة، أو في حال خوف الأهل من استخدام الستيروئيدات[87].

في دراسة شملت 174 حالة من مرضى التهاب الجلد المثّي عند الولدان المراجعين للعيادات الجلديّة في مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعيّ في دمشق، كانت نسبة الشّفاء عند استخدام الستيروئيدات تقريباً 84%، وكانت النّسبة عند استخدام مضادّات الفطور 79%، بينما بلغت النّسبة

90% عند استخدام الستيروئيدات ومضادّات الفطور معاً، وتفوّقت مضادّات الفطور بقلّة تأثيراتها الجانبيّة مقارنة بالستيروئيدات، كما أنّ معدّل النّكس كان أقلّ عند استخدام مضادّات الفطور[88].

ثانياً: عند البالغين:

بما أنّ التهاب الجلد المثّي عند البالغين يميل للسّير المزمن النّاكس، فيجب إعلام المريض بطبيعة هذا المرض وبأنّ أساس العلاج هو الضّبط وليس الشّفاء، وقد يتطلّب المرض معالجة لمدّة عدّة سنوات.

المعالجة الموضعيّة:

تعالج القشرة عادة بالإستعمال المنتظم لمستحضرات الشّامبو الطبيّة، و التي تغطّي خمائر الملاسيزيا، بما فيها مستحضرات سلفيد السّيلينيوم (1-2.5%)[89]، زنك البريثيون[90]، الكيتوكونازول[91]، القطران[62]، Ciclopirox[92]، كما أبدى محلول التّيربينافين 1% فعاليّة أيضاً[93].

يفيد استعمال شامبو الكلوبيتازول بروبيونات 0.05% مرّتين أسبوعيّاً بالتّناوب مع شامبو الكيتوكونازول 2% في تدبير التهاب الجلد المثّي متوسّط إلى شديد الدّرجة في الفروة[94].

تمّ استخدام شامبو حاوي على كانابيديول واسع الطّيف بنجاح في علاج التهاب الفروة في التهاب الجلد المثّي خفيف لمتوسّط الشّدّة، حيث أبدى تحسّن بالشّدّة، والأعراض خلال أسبوعين مع تحمّل ممتاز[95].

في التهاب الجلد المثّي الحادّ على الوجه والجذع يفيد استخدام مضادّ فطريّ موضعيّ من زمرة الإيميدازول مثل كيتوكونازول[96] أوالأليلامين مثل terbinafine[97] و Naftifine للحالات الخفيفة[98].

تفيد الستيروئيدات الموضعيّة الخفيفة ولكن يجب تجنّب الاستعمال المطوّل للستيروئيدات الموضعيّة أو استخدام الستيروئيدات الموضعيّة القويّة؛ لأنّ احتمال النّكس يصبح أكبر، وكذلك قد يحدث عدّ ستيروئيديّ، أو التهاب جلد ما حول الفم[85].

تفيد مشاركة هيدروكورتيزون 1% مع سيرتاكونازول 2%[99].

تعدّ مثبّطات المناعة الموضعيّة مثل التّاكروليموس Tacrolimos والبيمكروليموس Pimecrolimus معالجات فعّالة وبشكل خاصّ في التهاب الجلد المثّي في الوجه، وذلك لتجنّب الاستخدام المفرط للستيروئيدات الموضعيّة[100-102].

تمّ استخدام الميترونيدوازول الموضعيّ بنجاح في علاج التهاب الجلد المثّي[103]، ففي دراسة شملت 80 حالة من مرضى التهاب الجلد المثّي في الوجه و المراجعين للعيادات الجلديّة في مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعيّ في دمشق، أظهرت أنّ الميترونيدازول جيل 1% علاج فعّال وآمن ومكافئ للكيتوكونازول كريم 2% في معالجة التهاب الجلد المثّي في الوجه، ويمكن استخدامه كخيار فعّال بديل عن الكيتوكونازول في حال عدم توافره[104].

أفادت دراسة على المرضى الّذين يعانون من التهاب الجلد المثّي في الوجه، أنّ 8% من غلوكونات اللّيثيوم أكثر فعاليّة من 2% من الكيتوكونازول في إحداث هجوع للمرض[105].

وقد أظهرت الدّراسات في المختبر أنّ التّراكيز العلاجيّة من غلوكونات اللّيثيوم لها تأثيرات مضادّة للالتهاب على الخلايا الكيراتينيّة المزروعة، مع زيادة الإفراز، والتّعبير عن الانترلوكين 10 (IL-10) وانخفاض التّعبير عن TLR2 وTLR4[106].

أظهرت دراسة فعاليّة أتورفاستاتين 5% موضعيّ في علاج التهاب الجلد المثّي في الفروة، حيث كانت فعاليّته مشابهة لفعاليّة بيتاميتازون الموضعي بعد 4 أسابيع من العلاج[107].

كما أنّ مضاهئات فيتامين د (الكالسيبوتريول 3) تتمتّع بمفعول مضادّ التهاب ومضادّ فطريّ معاً[108].

استخدمت المركّبات الحاوية على بروبيلين غليكول[109]، بنزويل البيروكسيد[89]، النّيكوتين أميد4%[110]، Quassia amara 4%[111]، مع استجابة متفاوتة.

يمكن استخدام جل مائيّ من حمض الهيالورونيك المحمّل بجزيئات دقيقة من الكيتوكونازول والسّيلينيوم لعلاج التهاب الجلد المثّي، حيث أبدى نتائج مضادّة للفطور ومضادّة للالتهاب أفضل من المعلّق الصّرف وقد يكون له نتائج واعدة بالمستقبل[112].

تم استخدام مستحضر موضعي يحتوي على ن-بوتانويل غلوتاثيون (GSH-CS) 0.4% ضمن هيالورونيك أسيد 0.25% لعلاج التهاب الجلد المثّي في دراسة على 20 مريض، حيث أبدى تحسّن ملحوظ بعد 4 أسابيع[113].

المعالجة الجهازيّة:

مضادّات الفطور الجهازيّة (الآزولات والتّربينافين) يحتفظ بها للحالات المتوسّطة والشّديدة[115,114].

في دراسة أجريت في مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعيّ بدمشق على مرضى التهاب الجلد المثّي المتوسّط إلى الشّديد وجدت أنّ التّيربينافين الفمويّ كان أفضل من الايتراكونازول الفمويّ[116].

قد يكون الإيزوتريتينوئين الفمويّ بجرعة خفيفة ولمدّة 6 أشهر فعّالاً أيضاً[117].

ففي دراسة أجريت في مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة الجامعي على 35 حالة من المرضى المصابين بالتهاب الجلد المثّي متوسّط لشديد الدّرجة والمراجعين للمشفى، أظهرت فعاليّة العلاج بجرعات منخفضة من الإيزوتريتينوئين (10ملغ مرّة كل يومين لمدّة 6 أشهر) وتفوّقه على العلاج بشامبو Ciclopirox 3 مرّات أسبوعياً وصابون ساليسيليك أسيد للوجه مرّتين باليوم لمدّة 6 أشهر، مع رضا أفضل وتأثيرات جانبيّة محمولة[118].

أظهرت حالة سريريّة نجاح استعمال مثبط PDE4 الفمويّ (أبريميلاست) في علاج التهاب الجلد المثّي المعنّد، بعد فشل العلاج على كلّ العلاجات الموضعيّة[119].

تمّ استخدام هيدروكسي كلوروكين فمويّاً لعلاج التهاب الجلد المثّي عند مريض إيدز بنجاح[120].

المعالجة الضّوئيّة:

في الحالات غير المستجيبة يمكن استخدام أشواط من المعالجة بالـ UVB أوPUVA[121].

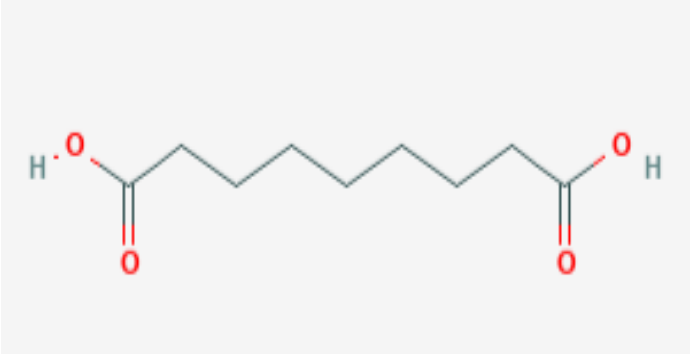
يمكن تطبيق المعالجة الضّوئيّة الدّيناميكيّة بمركّب indole-3-acetic acid، الّذي ينقص إفراز الزّهم، ويمتلك خصائص مضادّة للالتهاب ومضادّة للجراثيم[122].

مشاركة IPL مع حمض الصّفصاف فوق الجزيئيّ كان فعّال في علاج التهاب الجلد المثّي للوجه، وأبدت نتيجة سريعة بدون تأثيرات جانبيّة[123].

حمض الأزيليك الموضعيّ

Topical azelaic acid

وهو حمض مشبع ثنائيّ الكربوكسيل، تساعيّ ذرّات الكربون c9، يوجد بشكل طبيعيّ في الحبوب كالقمح والشّعير[124]، والمنتجات الحيوانيّة[125]، كما ينتج من قبل الملاسيزيا الفرفريّة[126].



صورة رقم (6) الصّيغة الكيميائيّة لحمض الأزيليك[127].

الاستطبابات:

تمّ إثبات فعاليّته في علاج: الورديّة[126]، العدّ الشّائع[128]، الكلف[129]، وفرط التّصبغ التّالي للالتهاب[130].

آليّة التّأثير:

1-تأثير مضادّ للالتهاب:

يملك حمض الأزيليك تأثير مضادّ للالتهاب عن طريق التّأثيرات التّالية:

- تثبيط التّعبير عن السّيتوكينات ماقبل الالتهابيّة[131].
- تثبيط الانترلوكينات IL-1 beta و IL-6 و تثبيط التّعبير عن TNF alpha حمض الأزيليك.
- يفعّل PPARgamma ضمن الخلايا الكيراتينيّة[132].
- يغيّر التّعبير عن الكاليكرين 5 في الخلايا الكيراتينيّة البشرويّة، والّذي بدوره يقلّل من تنظيم الكاثيليدين[133].
- كما أنّه كانس للجذور الأوكسجينيّة الحرّة، والّتي تعتبر وسائط للالتهاب، ممّا يقلّل من إصابة الأنسجة التّأكسديّة في مواقع الالتهاب[134].

2-تأثير مضادّ جرثوميّ:

يعتبر حمض الأزيليك صادّ جرثوميّ واسع الطّيف، حيث يؤثّر على الجراثيم الهوائيّة واللّاهوائيّة، مثل البروبيونيّة العدّية، وله تأثير مثبّط لنموّ الجراثيم.

على عكس الصّادات فإنّه لا يطوّر مقاومة جرثوميّة[132].

لديه فعاليّة ضدّ البروبيونيّة العدّيّة والعنقوديّات البشرويّة، وهو أيضاً فعّال ضدّ السّلالات الجرثوميّة المقاومة للصّادات، مثل العنقوديّات المذهبّة المقاومة للميثيسللين (MRSA).

يؤثّر حمض الأزيليك أيضاً على الجراثيم التّالية:
Staphylococcus aureus، Escherichia coli، Corynebacterium diphtheria، Proteus mirabilis، و Pseudomonas aeruginosa[126].

قد يعود تأثيره المضادّ للجراثيم إلى تغيير درجة الـ PH داخل الخليّة الجرثوميّة، حيث ينتقل حمض الأزيليك إلى داخل الجراثيم عبر الغشاء الخلويّ، بشكل فعّال غير انتقائيّ عن طريق النّقل الشّارديّ[131].

3-تأثير مضادّ للتّقرّن:

يعدّل حمض الأزيليك التّقرن البشرويّ، حيث يستهدف المراحل الأخيرة للتّمايز البشرويّ، فيقلّل من سماكة الطّبقة المتقرّنة[131].

يقلّل حمض الأزيليك أيضاً من حجم وعدد حبيبات الكيراتوهيالين، و كمّية وتوزّع الفيلاغرين في البشرة[135].

4-تأثير مضادّ للخلايا الميلانيّة:

أظهرت الدّراسات أنّ حمض الأزيليك له سمّيّة انتقائيّة، و تأثيرات مضادّة للتّكاثر على الخلايا الميلانيّة المتكاثرة بشكل غير طبيعيّ، مع تأثير بسيط على الخلايا الميلانيّة الطّبيعيّة[136].

كما لوحظ نقص في فعاليّة التّيروزين بعد تطبيق حمض الأزيليك، حيث يعتبر مثبّط تنافسيّ وعكوس لأنزيم التّيروزيناز[139].

<u>التّأثيرات الجانبيّة</u>:[139]

- حمامى عابرة
- تخريش جلديّ
- حكّة
- حسّ حرق

ولكنّ هذه التّأثيرات غالباً ما تتراجع بعد 2–4 أسابيع من إيقاف العلاج.

الأمان عند الحامل:[138]

فئة الحمل: B.

الأمان عند الأطفال:[137]

الأمان والفعاليّة عند الأطفال الّذين أعمارهم أقل من 12 سنة غير مثبتة.

الإرضاع:[137]

الامتصاص الجهازيّ قليل (<4% من الكمّيّة المطبّقة موضعيّاً)، لذلك فلا يعتقد أنّه يبدي تغيّر كبير في تراكيزه القاعديّة في حليب المرضع، ولكن بالرّغم من ذلك يجب الحذر عند تطبيقه عند المرضع.

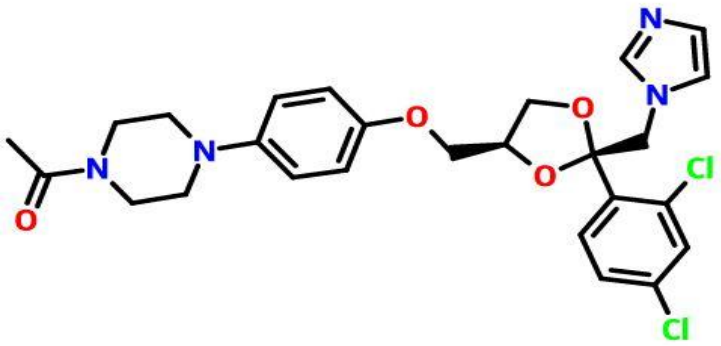
التّداخلات الدّوائيّة: [137]

لا يوجد تداخلات دوائيّة هامّة.

الكيتوكونازول الموضعيّ:

Topical Ketoconazole

هو إيميدازول مضادّ فطري واسع الطّيف[139].



صورة رقم (**7**) الصّيغة الكيميائيّة للكيتوكونازول[140].

الاستطبابات:

التهاب الجلد المثّي[96]، ويستخدم على شكل كريم أو شامبو مرّتين يوميّاً لمدّة أربعة أسابيع أو حتّى الشّفاء.

النّخاليّة المبرقشة[139]، سعفة الجسد، والسّعفة الإربية، وسعفة القدم[141].

آليّة التّأثير:[142]

يثبّط تركيب الإرغوستيرول مثل باقي الآزولات، والّذي يدخل في تركيب الغشاء الخلوي للخليّة الفطريّة، وبالتّالي يغيّر بنية الغشاء الخلويّ، ممّا يؤدّي إلى زيادة نفوذيّة الغشاء، وتأثيرات استقلابيّة ثانويّة وتثبيط النّمو.

فعّال ضدّ الفطور الجلديّة والمبيضّات و الملاسيزيا.

له تأثير موقّف لنموّ الفطور، ولكن بالتّراكيز العالية يصبح قاتلاً للفطور الحسّاسة.

التّأثيرات الجانبيّة:[143]

تخريش، حكّة، حسّ وخز.

حاصّة، ملمس شعر غير طبيعيّ، جفاف جلد، بثرات في جلد الفروة.

حسّ حرق، ألم، حمامى.

الامتصاص الجهازيّ: [143]

الامتصاص الجهازيّ قليل جدّاً أو معدوم.

مضادّات الإستطباب: [143]

فرط الحساسيّة

الحمل:[143]

فئة الحمل C.

ثانياً: الدّراسة العمليّة

مقدّمة البحث:

التهاب الجلد المثّي مرض جلدي مزمن يصيب الوجه بشكل رئيسي.

نظراً لطبيعته المزمنة قد يؤدّي لمشاكل تجميليّة ونفسيّة، تهدف الأبحاث الحديثة لإيجاد علاجات فعّالة وآمنة لتحقيق الشّفاء ومنع النّكس.

تعالج الحالات الخفيفة موضعيّاً، توجد دراسات عديدة عن دور مضادّات الفطور من زمرة الإيميدازول كالكيتوكونازول في معالجة التهاب الجلد المثّي.

تـمّ تصـميم هـذه الدّراسـة لتقيـيم فعاليّـة وأمـان كـريم حمـض الأزيليـك 15% ومقارنـة هـذه الفعاليّـة بالكيتوكونـازول كـريم 2% الدّواء المستخدم منذ مدّة طويلـة والمدروس والمعروف بفعاليّتـه فـي عـلاج التهاب الجلد المثّي[144].

طرق وموادّ الدّراسة:

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلديّة والزّهريّة – جامعة دمشق، وذلك على المرضى المراجعين ممّن تتوفّر فيهم الشّروط المطلوبة لدخول الدّراسة.

مدّة الدّراسة:

امتدّت لمدّة سنة كاملة بين عامي 2019–2020.

معايير القبول:

1. مرضى مشخّصين بالتهاب جلد مثّي سريريّاً.
2. شدّة التهاب الجلد المثّي لمنطقة الوجه خفيف لمتوسّط حسب مشعر الشدّة السّريري (أقل من 32) .
3. عمر أكبر أو يساوي 18 سنة من كلا الجنسين.
4. موافقة مستنيرة للمشاركة بالبحث.
5. أن يكون هناك وسيلة تواصل مع المريض (هاتف).

معايير الاستبعاد:

1. المرضى المصابين بجلاد مزمن التهابي آخر(الصّداف، التهاب الجلد التأتبي)
2. المرضى المصابين بالعدّ الشّائع أو الورديّة.
3. الإصابة بالأخماج الفطريّة.
4. المرضى المصابين بداء باركنسون.
5. المثبّطين مناعيّاً أو المصابين بفيروس عوز المناعة البشريّ المكتسب HIV.
6. الحالات الّتي تتطلّب علاجاً مستمرّاً بالستيروئيدات الجهازيّة أو الموضعيّة أو المضادّات الفطريّة.
7. الإصابة بالرّبو الّذي يتطلّب العلاج المستمرّ بستيروئيداتٍ إنشاقيّةٍ.
8. الحساسيّة على أيٍّ من المواد الدّوائيّة المستخدمة.

حجم العيّنات ومجموعتي الدّراسة:

نوع الدّراسة: دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة مقارنة غير معمّاة.

حجم العيّنة 40 مريض 20 (لكل ذراع)، علماً أنّه تمّ حساب حجم العيّنة اعتماداً على الموقع **www.powerandsamplesize.com** وفق المعادلة:

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

طريقة إجراء الدّراسة:

- فرز المرضى إلى مجموعتي الدّراسة:

تمّ إعطاء كلّ مريضٍ دخل بالدّراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته للمشفى (أي ترتيب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى)، ثمّ تمّ فرز المرضى ذوي الأرقام الفردية (....5 –3 –1) إلى المجموعة الأولى، والمرضى ذوي الأرقام الزّوجيّة (....6 –4 –2) إلى المجموعة الثّانية.

المجموعة الأولى:

شملت 20 مريضاً، تمّت معالجتهم بالتّطبيق الموضعيّ لكريم حمض الأزيليك 15% مرّتين يوميّاً، ولمدّة 6 أسابيع، (تم تحضير كريم حمض الأزيليك 15% من كريم حمض الأزيليك 20% المتوافر لدينا بوزن 20غ والحاوي على 4غ من حمض الأزيليك حيث تم تمديده ب 6.6غ غليسرين)

وتمّ تقييم المرضى قبل البدء بالعلاج وفي نهاية الأسبوع الثّاني والرّابع والسّادس بعد بدء العلاج.

تمّ سؤال المرضى خلال كلّ مراجعة عن التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة.

أكمل 18 مريضاً الدّراسة ومريضان اثنان لم يكملا الدّراسة (لم يراجعا).

المجموعة الثّانية:

شملت 20 مريضاً، تمّت معالجتهم بالتّطبيق الموضعيّ لكريم كيتوكونازول 2% مرّتين يومياً، ولمدّة 6 أسابيع، وتمّ تقييم المرضى قبل البدء بالعلاج وفي نهاية الأسبوع الثّاني والرّابع والسّادس بعد بدء العلاج.

تمّ سؤال المرضى خلال كلّ مراجعة عن التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة.

أكمل 16 مريضاً الدّراسة، و4 مرضى لم يكملوا الدّراسة (بعضهم لم يراجع، والآخر لم يلتزم بتعليمات العلاج).

الموافقة المستنيرة: تمّ شرح طريقة العلاج بالتّفصيل للمرضى وأخذ موافقتهم بواسطة توقيعهم على ورقة فيما يلي نموذجٍ عنها:

دراسة فعاليّة وأمان كريم حمض الأزيليك 15% في علاج التهاب الجلد المثّي خفيف لمتوسّط الشّدّة في الوجه.

موافقة للمشاركة في البحث العلميّ

مرضى التهاب الجلد المثّي خفيف لمتوسّط الشدّة في الوجه

اسم الباحثة: سراب أيمن شيخ حمدو: مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة في جامعة دمشق.

اسم المشرفة على البحث: أ. م. د كنده الشّوّا أخصائيّة بالأمراض الجلديّة والزهريّة.

يعتبر التهاب الجلد المثّي مرض شائع مزمن ناكس، يصيب المناطق الغنيّة بالغدد الزهميّة يتظاهر بلويحات حماميّة وسفيّة قد تكون حاكّة. توجد عدّة علاجات لالتهاب الجلد المثّي موضعيّة أو جهازيّة .

يهدف هذا البحث إلى تقييم فعاليّة وأمان كريم حمض الأزيليك 15% في علاج التهاب الجلد المثّي خفيف لمتوسّط الشّدّة في الوجه.

لاستكمال بحثنا سوف نجري فحصاً سريريّاً جلديّاً كاملاً، وأخذ صور فوتوغرافيّة للآفات الجلديّة ثمّ البدء بالعلاج.

نودّ الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والّذي سيكون محفوظاً لديّ أنا شخصيّاً بحيث لا يطّلع عليه أحداّ سواي، سيتمّ أخذ صورٍ فوتوغرافيّةٍ قبل بدء العلاج، ثمّ بعد أسبوعين و 4 أسابيع و 6 أسابيع خلال فترة العلاج، وستحفظ الصّور على حاسوبي الشّخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسليّ دون ذكر الاسم. لن يطّلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدّراسة على معلوماتك الشخصيّة أو صورك وسوف تتمّ مشاركة المعلومات الإجماليّة فقط من دون أسماء.

لديك الحقّ الكامل بسحب موافقتك أو بالتّوقف عن المشاركة في أيّ وقتٍ ولأيّ سببٍ كان .وقرارك بالانسحاب لن يرتّب عليك أيّة أعباء كما لن تخسر أيّاً من الفوائد المستحقّة .ولن يؤثّر التّوقّف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأيّ شكلٍ من الأشكال .لن تحصل على فوائدٍ مباشرةٍ جرّاء

مشاركتك بالبحث إلّا أنّ مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فائدة العلاج المطبّق وسرعته في السّيطرة على الأعراض. يرجى الانتباه إلى أنّ مشاركتك في هذه الدّراسة غير مدفوعة.

لضمان سرّيّة معلوماتك الشخصيّة سيتمّ حفظها في حاسوبٍ محميٍّ بكلمة سرٍّ وموضوعٍ في درجٍ مقفلٍ. ولن يتمكن أحدٌ من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرّئيسيّ .وسوف يجرى إتلاف كافّة البيانات بطريقةٍ مسؤولةٍ فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتمّ الحفاظ على خصوصيّتك في كافّة البيانات المنشورة والمكتوبة النّاتجة عن هذه الدّراسة، كما لن يتمّ استخدام اسمك أو أيّة معلومات خاصّة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

هل لديك أيّة أسئلة؟ هل هناك أيّ شيءٍ لم تفهمه حول الدّراسة؟

موافقة الباحث:

لقد قدّمت شرحاً مفصّلاً للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدّراسة، أساليبها ونتائجها السلبيّة .وقد قمت بالإجابة عن كافّة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حدّ علمي.

اسم الباحث: .....التوقيع:.....

التّاريخ:...../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي .استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدّراسة وأعلم أنّ الباحثة الدكتورة سراب شيخ حمدو جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتّصال بها على الرّقم الخليوي 0988279733 أو على العنوان البريديّ الالكتروني:
sarabhamdo@gmail.com

وأنا أدرك تماماً أنّه بإمكاني الانسحاب من الدّراسة وقت ما أشاء حتّى بعد التّوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثّر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنّني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التّوقيع:.....

التّاريخ:...../...../.....م

المداخلات المطبقة على المرضى:

- الاستجواب والفحص السريري.
- ملء استمارة المريض.
- تصوير الآفات وحفظها في ملفٍ على الحاسوب.
- معالجة المرضى بأحد الدّوائين.

وفيما يلي نموذج عن الاستبيان الخاصّ بكلّ مريض:

الاسم : **العمر:**

الجنس: **السّكن:**

المهنة: **رقم الهاتف:**

السّوابق الشّخصيّة (الدوائيّة والمرضيّة):

التّقييم: **الدّواء المستخدم:**

	الثّلم الأنفيّ الشّفويّ				**ظهر الأنف**				**الحاجب**				**خلف الأذن**			
	حمامى	**وسوف**	**حكة**	**حطاطات**	**حمامى**	**وسوف**	**حكة**	**حطاطات**	**حمامى**	**وسوف**	**حكة**	**حطاطات**	**حمامى**	**وسوف**	**حكة**	**حطاطات**
الزّيارة 0																
الزّيارة 1																
الزّيارة 2																
الزّيارة 3																

الأعراض الشخصيّة الملاحظة أثناء تطبيق العلاج:

Score index (SI)

متابعة المرضى:

تمّ فحص المرضى كلّ أسبوعين لتقييم الاستجابة على العلاج، والتّأثيرات الجانبيّة كما تمّ تصوير جميع المرضى قبل البدء بالدّراسة ثمّ كلّ أسبوعين حتّى نهاية فترة العلاج.

كيفيّة تقييم نتائج الدّراسة:

تمّ تقييم شدّة التهاب الجلد المثّي باستخدام المشعر التالي:

Score index (SI)[145]

تمّ تقييم أربع مناطق مختلفة للوجه تتضمّن الثّلم الأنفيّ الشّفويّ، الجانب الظّهري للأنف، الحاجب، المنطقة خلف الأذن.

تمّ تقييم أربعة مشعرات سريريّة (الحمامى والوسوف والحكّة والحطاطات) وتمّ إعطاؤها قيمة متزايدة تصاعديّاً وفقاً لشدّة المتغيّر المدروس كما هو موضّح في الجدول التّالي:

درجة الإصابة	القيمة الموافقة المعطاة
لا توجد إصابة	0
إصابة خفيفة	1
إصابة متوسّطة الشّدّة	2
إصابة شديدة	3

(تمّ تقييم الحمامى والوسوف والحطاطات من قبل الفاحص وتقييم الحكّة بسؤال المريض)

بالنسبة للحطاطات تمّ اعتبار: لايوجد حطاطات (0)

عدد الحطاطات 1-5 درجة خفيفة (1)

عدد الحطاطات 5-10 درجة متوسطة (2)

عدد الحطاطات >10 درجة شديدة (3)

تمّ تقييم شدّة الحكّة عبر visual analogue scale (VAS) وهو عبارة عن خطّ طوله 10سم حيث يعبّر الـ 0 أنّه لا يوجد حكّة و 10 هي الدّرجة الأشدّ من الحكّة[145].

تبعاً لهذا المقياس سيتمّ اعتبار 1 – 3 حكّة خفيفة، 4 – 6 حكّة متوسّطة، 7– 10 حكّة شديدة.

[مثلاً لو قيّم المريض شدة الحكة بالرقم 5، عندها تكون حكّة متوسطة الشّدة، ويتم منح المتغير الدرجة (2)]

ثمّ تمّ تحديد درجة التهاب الجلد المثّي في الوجه في كلّ من الزّيارات الأربعة المدروسة لكلّ مريض ومريضة في عيّنة البحث كما يلي:

خفيف أقلّ من 16 متوسّط 16–32 شديد أكثر من 32

(الدّرجة العظمى لشدّة التهاب الجلد المثّي هي 48 حسب المشعر)[145]

تمّ اختيار الحالات الخفيفة والمتوسّطة لإدراجها ضمن الدّراسة.

يتمّ في الزّيارة الأولى التّأكّد من توافر شروط الدّراسة عند المريض وغياب شروط الاستبعاد.

تمّ حساب نسبة التّحسّن الوسطيّة بالنّسبة لكلّ مشعر على حدة من بداية أوّل مراجعة حتّى آخر مراجعة، كما تمّ حساب نسبة التّحسّن الوسطيّة الإجماليّة للمشعرات مجتمعة لتقييم معدّل الاستجابة الوسطيّ الإجماليّ لكلّ مجموعة.

وكما تمّ حساب نسبة التّحسّن الكلّية للمرضى كما يلي: [145]

$$\frac{[\text{مشعر الشّدّة (الإجماليّ) قبل العلاج} - \text{مشعر الشّدّة (الإجماليّ) بعد العلاج}]}{\text{مشعر الشّدّة (الإجماليّ) قبل العلاج}} \times 100$$

جمع النّتائج وتحليلها:

الأساليب الإحصائيّة المستخدمة:

- اعتمد في الدّراسة الإحصائيّة التّحليليّة على الأساليب الإحصائيّة التّالية:

1. الإحصاءات الوصفيّة لمتغيّرات البحث الممثلة (بالسّمات الشّخصيّة للمرضى) والتّوزيعات التّكراريّة النّسبيّة.
2. اختبار الاقتران/العلاقة Chi–Square.

3. اختبار Independent t test للمقارنة بين طريقتي العلاج.

4. استخدم اختبار تحليل التّباين الأحادي لدراسة دلالة الفروق في المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في عيّنة البحث تبعاً للزّيارات المدروسة.

- تمّ اعتماد تقدير الفروقات الإحصائيّة عند مستوى دلالة إحصائيّة 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدّراسات، وبالتّالي يمكن إعطاء القرار الإحصائيّ من خلال قيمة .P-value=Sig كما يلي:

في حال كانت قيمة الدّلالة الإحصائيّة أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أمّا في حال قيمة الدّلالة الإحصائيّة أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهريّة إحصائيّة في تقييم الفروق والعلاقات.

النّتائج:

الدّراسة الوصفيّة الإحصائيّة للعيّنة:

أكمل العيّنة 34 مريض من أصل 40 مريض، حيث تمّ تسجيل أرقام المرضى، وطريقة علاجهم، إضافة للعمر، الجنس، درجة الحمامى والمشعر الموافق لها، درجة الوسوف والمشعر الموافق لها، درجة الحكّة والمشعر الموافق لها، عدد الحطاطات والمشعر الموافق لها، ومعدّل الاستجابة الوسطيّ بكلّ مشعر بعد كلّ أسبوعين من العلاج، ثمّ معدّل الاستجابة الوسطيّ النهائيّ بعد ستّة أسابيع، وأخيراً حساب نسبة التّحسّن الكلّيّة.

توصيف العيّنة:

درسنا صفات العيّنة المأخوذة من حيث توزّعها على طريقة العلاج، الجنس، وسطيّ العمر، تغيّرات كل من الحمامى والوسوف والحطاطات والحكّة لكلّ مجموعة قبل البدء، وفي نهاية الأسابيع (2، 4، 6)، حساب وسطي كل من الحمامى والوسوف والحطاطات والحكّة لكلّ مجموعة قبل وبعد العلاج، حساب نسبة الاستجابة الوسطيّة النّهائيّة لكلّ مجموعة بالنّسبة لكافّة المشعرات ومقارنتها بين المجموعتين، حساب نسبة المرضى الّذين حقّقوا استجابة (جيّدة جدّاً – جيّدة – متوسّطة – ضعيفة) في كل مجموعة والمقارنة بين المجموعتين، مقارنة كل من وسطيّ المشعر في كل زيارة في كل من الزّيارات المدروسة.

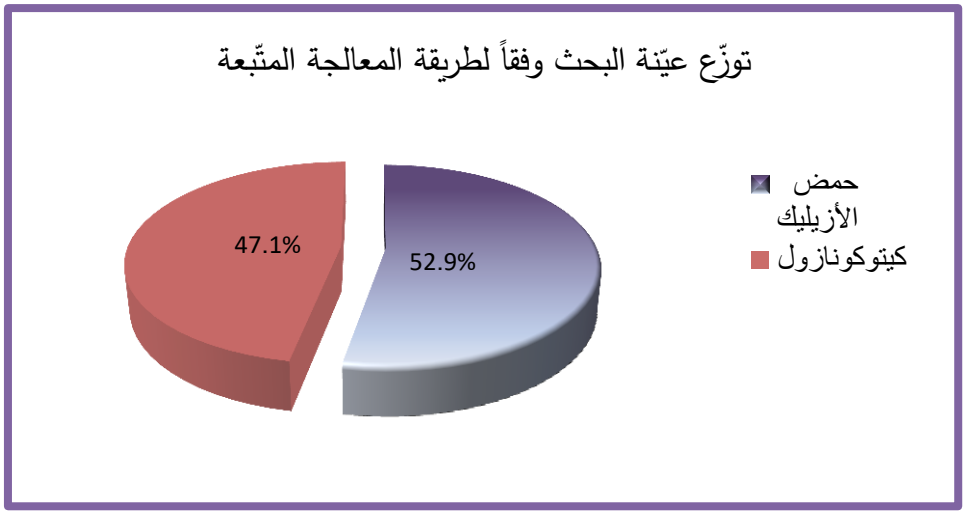
وكان توزّع المرضى في عيّنة البحث كما يلي:

أوّلاً: توزّع المرضى في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة:

أكمل 34 مريض الدّراسة من أصل 40 مريض، توزّعوا على مجموعتين، 18 مريض عولجوا بحمض الأزيليك كريم 15% (المجموعة الأولى)، 16 مريض عولجوا بالكيتوكونازول كريم 2% (المجموعة الثّانية).

الجدول رقم (1) يبيّن توزّع عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة

المجموعة المدروسة	عدد المرضى	النّسبة المئويّة
حمض الأزيليك	18	%52.9
كيتوكونازول	16	%47.1
المجموع	34	%100



المخطّط رقم (1) يبيّن توزّع عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة.

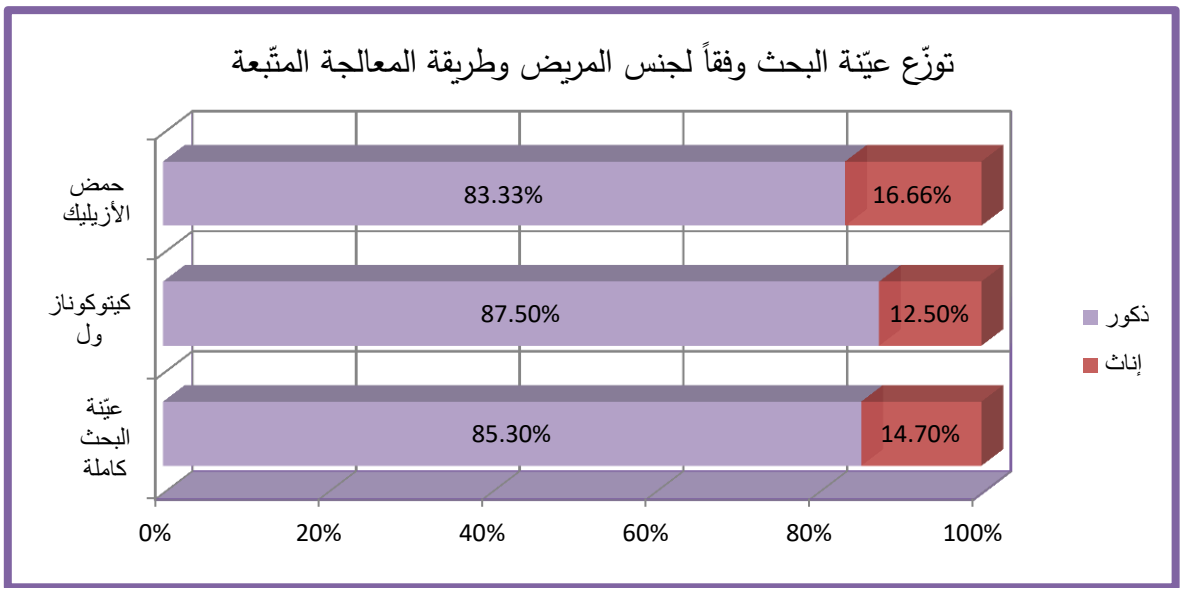
من الجدول السّابق نجد أنّ العيّنتين تقريباً متجانستين من حيث نسبة المرضى المعالجين بالأزيليك أسيد والمرضى المعالجين بالكيتوكونازول.

ثانياً: توزّع عيّنة البحث وفقاً لجنس المريض وطريقة المعالجة المتّبعة:

الجدول رقم (2) توزّع المرضى على مجموعتي الدراسة حسب الجنس وطريقة المعالجة المتّبعة.

المجموعة المدروسة	عدد المرضى			النّسبة المئويّة			P-value
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى	المجموع	
حمض الأزيليك	15	3	18	%83.3	%16.6	%100	0.732*
كيتوكونازول	14	2	16	%87.5	%87.5	%100	
عيّنة البحث كاملة	29	5	34	%85.3	%14.7	%100	

Chi-square test:*



المخطّط رقم (2) توزّع عيّنة البحث وفقاً لجنس المريض وطريقة المعالجة المتّبعة.

يتبيّن من الجدول رقم (2) مايلي:

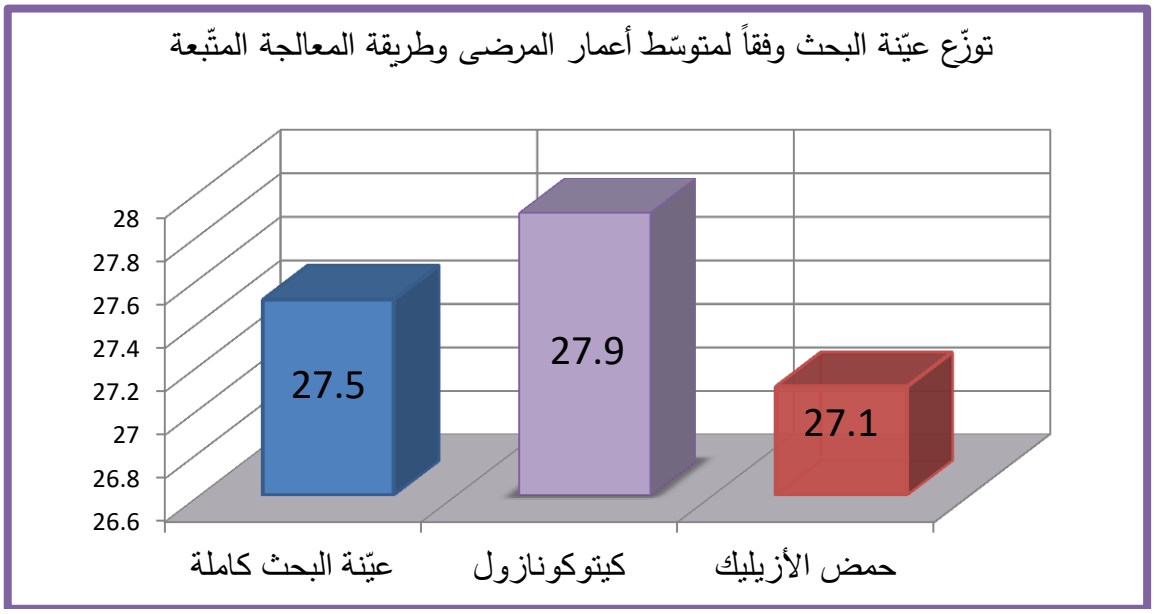
- عدد المريضات الإناث بلغ 5 مريضات، وعدد المرضى الذّكور بلغ 29 مريض، في عيّنة البحث كاملة.
- توزّع المرضى إلى 3 مريضات إناث في مجموعة حمض الأزيليك بنسبة 16.6%، و مريضتان في مجموعة الكيتوكونازول بنسبة 12.5%، ومن حيث الذّكور نجد 15 مريضاً في مجموعة حمض الأزيليك بنسبة 83.3%، و 14 مريضاً في مجموعة الكيتوكونازول بنسبة 87.5%.
- ويظهر اختبار كاي التّربيعي أنّ قيمة **P-value =0.732** وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة 0.05 وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في تكرارات جنس المرضى بين المجموعتين في عيّنة البحث.

ثالثاً- توزّع عيّنة البحث وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى وطريقة المعالجة المتّبعة:

الجدول رقم (3) يبيّن متوسّط أعمار المرضى في عيّنتي الدّراسة.

المتغيّر المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسّط الحسابي	الانحراف المعياري	P-Value
عمر المريض بالسنوات	حمض الأزيليك	18	27.1	7.9	0.308*
	كيتوكونازول	16	27.9	7.8	
	عيّنة البحث كاملة	34	27.5	7.7	

Independent t test*



المخطّط رقم (3) توزّع عيّنة البحث وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى وطريقة المعالجة المتّبعة.

يتبيّن من الجدول رقم (3) مايلي:

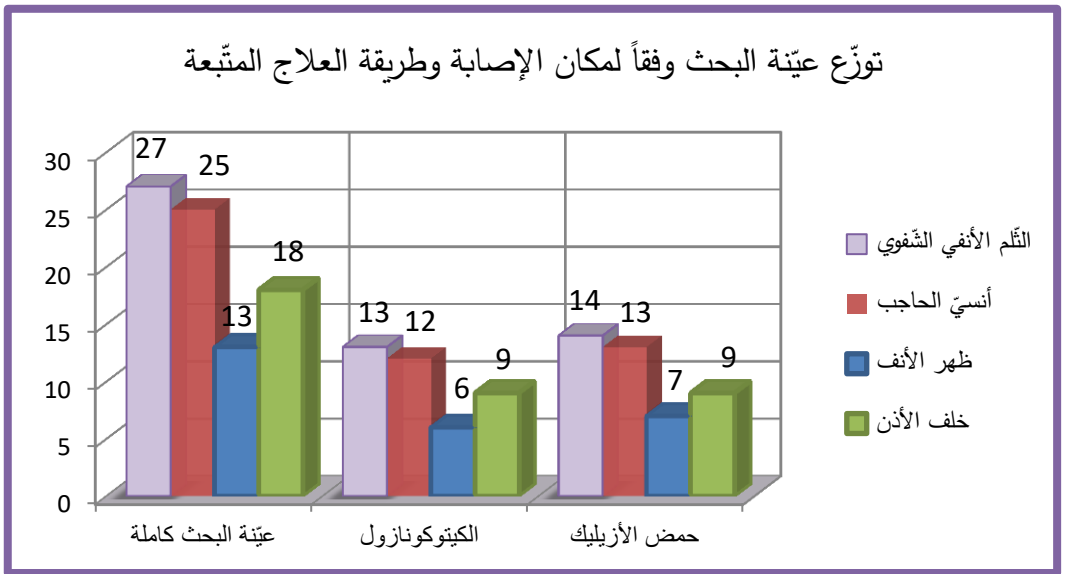
- بلغ متوسّط أعمار المرضى في مجموعة حمض الأزيليك 27.1 سنة، وفي مجموعة الكيتوكونازول 27.9 سنة، وفي عيّنة البحث كاملة 27.5 سنة.
- ويظهر اختبار ت ستودنت أنّ قيمة **P-value=0.308** وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة 0.05 وبالتالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في تكرارات أعمار المرضى بين المجموعتين في عيّنة البحث.

رابعاً- توزّع عيّنة البحث وفقاً لمكان الإصابة وطريقة المعالجة المتّبعة:

الجدول رقم **(4)** يبيّن توزّع المرضى تبعاً لمكان الإصابة في كلتا المجموعتين قبل العلاج.

المنطقة المصابة	حمض الأزيليك	كيتوكونازول	عيّنة البحث كاملة	P-Value*
الثّلم الانفي الشفوي	(%77.77) 14	(%81.25) 13	(%79.41) 27	0.867
أنسيّ الحاجب	(%72.22) 13	(%25) 12	(%73.52) 25	0.842
ظهر الأنف	(%38.88) 7	(%37.5) 6	(%38.23) 13	0.882
خلف الأذن	(%50) 9	(%56.25) 9	(%52.94) 18	0.989

Chi-square test:*



المخطّط رقم **(4)** توزّع عيّنة البحث وفقاً لمكان الإصابة وطريقة المعالجة المتّبعة.

يتبيّن من الجدول رقم **(4)** مايلي:

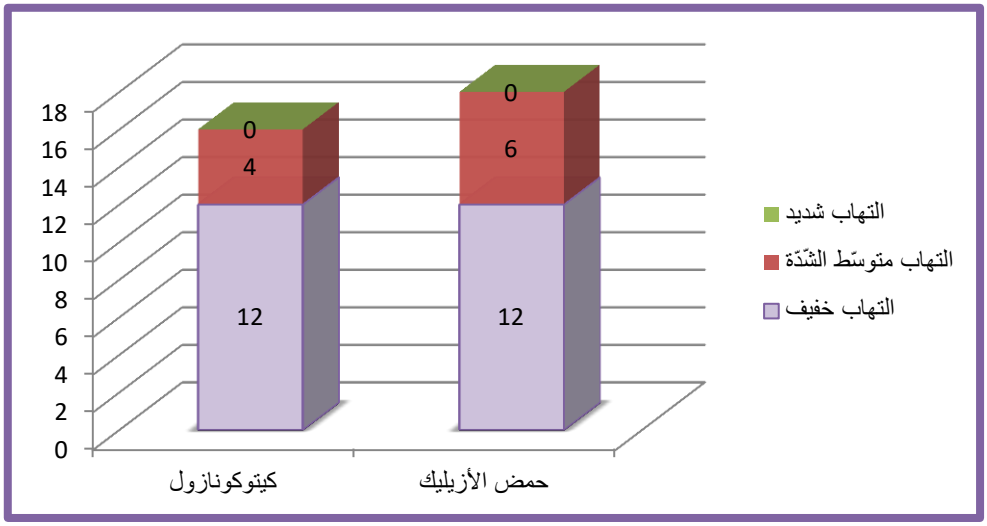
يظهر اختبار كاي التّربيعي أن قيمة **P-value** أكبر من قيمة مستوى الدّلالة 0.05 بالنّسبة لجميع المناطق وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في تكرارات مكان الإصابة بين المجموعتين في عيّنة البحث.

خامساً- توزّع عيّنة البحث وفقاً لدرجة التهاب الجلد المثّي وطريقة المعالجة المتّبعة:

الجدول رقم **(5)** يبيّن توزّع المرضى تبعاً لدرجة الإصابة في كلتا المجموعتين قبل العلاج.

شدّة التهاب الجلد المثّي	حمض الأزيليك		الكيتوكونازول		المجموع	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
التهاب خفيف	12	%66.7	12	%75	24	%70.6
التهاب متوسّط الشدّة	6	%33.3	4	%25	10	%29.4
التهاب شديد	0	% 0	0	%0	0	%0
المجموع	18	%100	16	%100	34	%100

من الجدول السّابق نجد أنّ العيّنتين متجانستين تقريباً من حيث توزّع درجة التهاب الجلد المثّي بين المجموعتين.



المخطّط رقم **(5)** توزّع عيّنة البحث وفقاً لشدّة الإصابة وطريقة المعالجة المتّبعة.

سادساً- توزّع عيّنة البحث وفقاً لشدّة التهاب الجلد المثّي وطريقة المعالجة المتّبعة:

الجدول رقم **(6)** يبيّن توزّع المرضى تبعاً لشدّة الإصابة في كلتا المجموعتين قبل العلاج.

المتغيّر المدروس	المجموعة المدروسة	المتوسّط الحسابيّ	الانحراف المعياري	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	P-value*
مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي	حمض الأزيليك	13.72	5.89	0.07	32	-0.15	0.938
	كيتوكونازول	13.88	5.37				

*independent Samples t test

يتبيّن من الجدول رقم **(6)** مايلي:

- بلغت قيمة اختبار ت ستودنت للعيّنات المستقلّة لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية قبل العلاج (0.07)، وبلغت القيمة الاحتماليّة له(0.938)، وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية عند بدء العلاج في عيّنة البحث.

الدّراسة الإحصائيّة التّحليليّة:

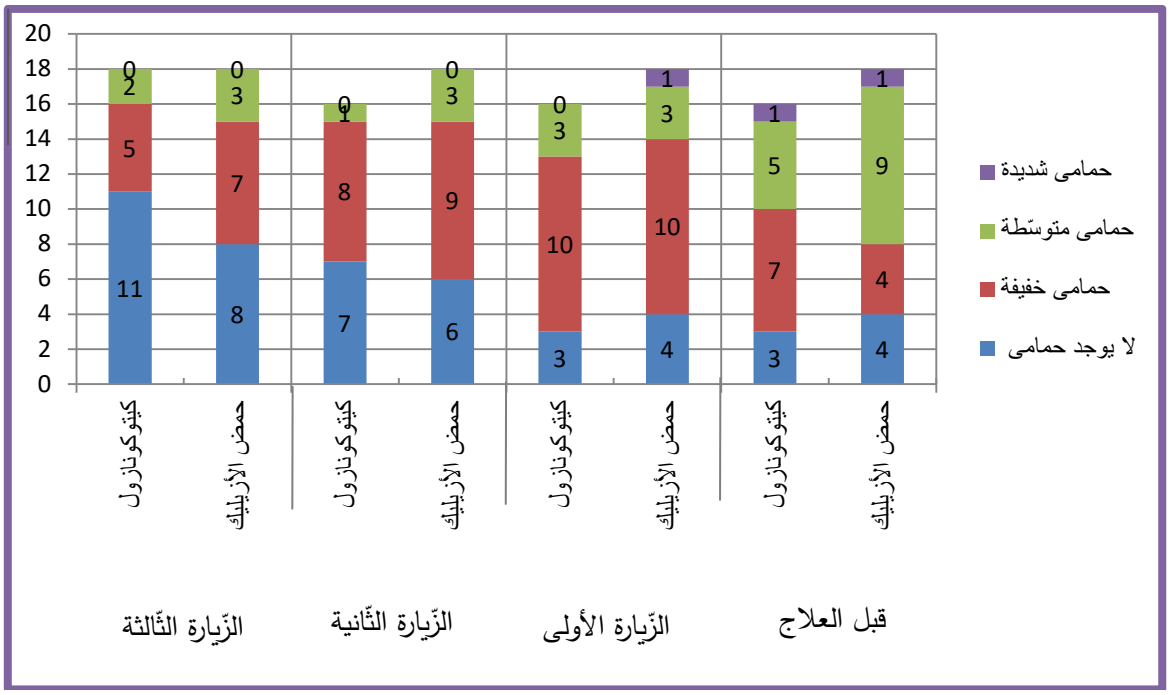
تمّت المعالجة الطّبية، ومراقبة كل من درجة الحمامى والحطاطات والوسوف والحكّة، في كل منطقة من المناطق الأربعة المدروسة في الوجه، وحساب نسبة التّحسّن الوسطيّة بالنّسبة لكلّ مشعر من بداية أوّل مراجعة حتّى آخر مراجعة، كما تمّ حساب نسبة التّحسّن الوسطيّة الإجماليّة للمشعرات مجتمعة لتقييم معدّل الاستجابة الوسطيّ الإجماليّ لكلّ مجموعة، ثمّ تمّت دراسة تبدل قيم مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي حسب العلاج المتبع.

أوّلاً- نتائج المعاينة السّريريّة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والزّيارة المدروسة ومكان الإصابة في عيّنة البحث:

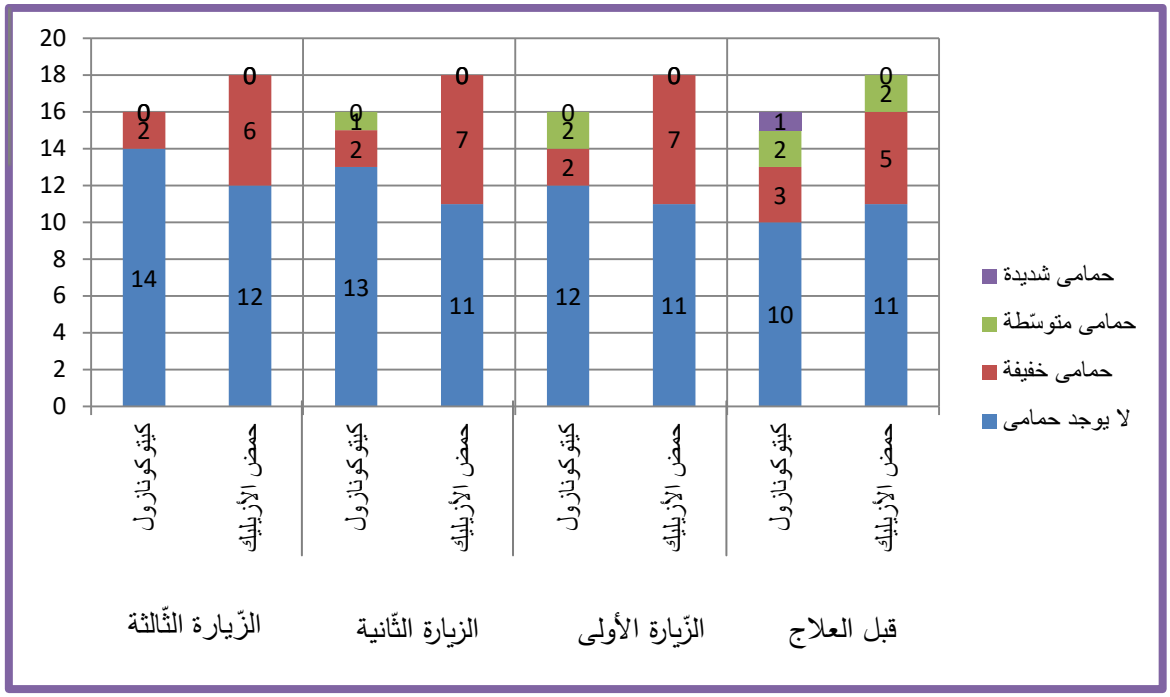
1-دراسة تبدّلات درجة الحمامى في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والزّيارة المدروسة ومكان الإصابة.

الجدول رقم (7) يبيّن تكرارات تبدّلات درجة الحمامى في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والزّيارة المدروسة ومكان الإصابة.

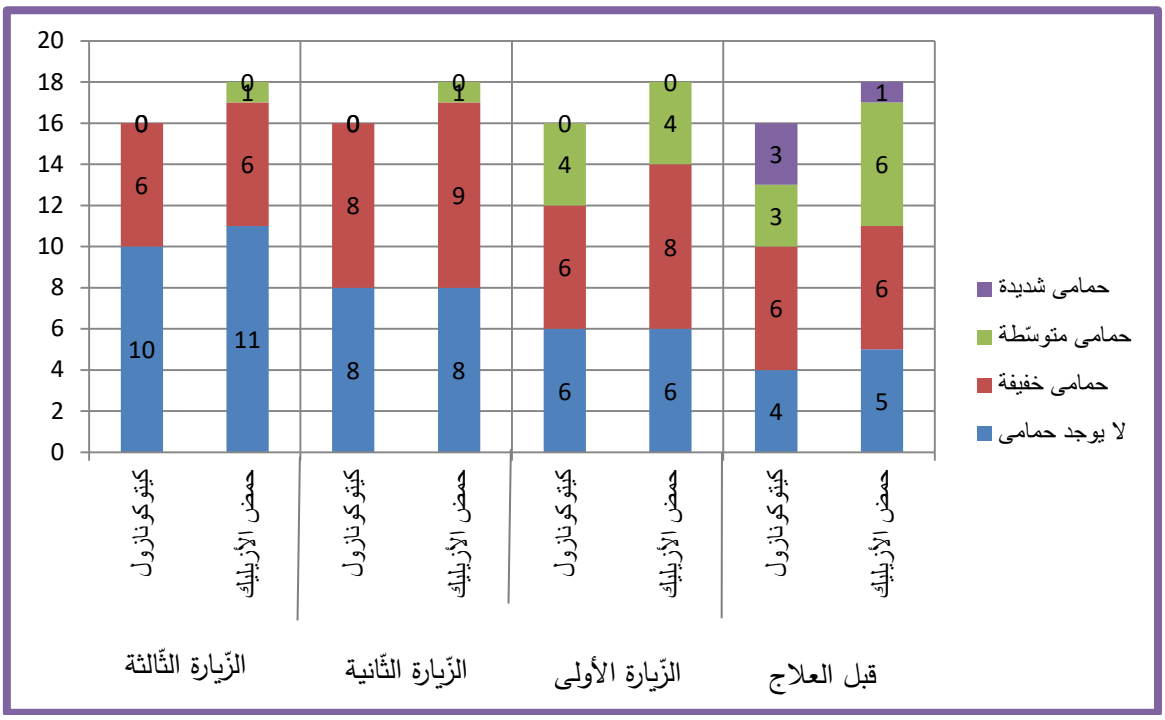
مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة	عدد المرضى					النّسبة المئويّة				
			لا توجد حمامى	حمامى خفيفة الشدة	حمامى متوسطة الشدة	حمامى شديدة	المجموع	لا توجد حمامى	حمامى خفيفة الشدة	حمامى متوسطة الشدة	حمامى شديدة	المجموع
التّلم الأنفيّ الشّفويّ	قبل العلاج	حمض الأزيليك	4	4	9	1	18	22.2%	22.2%	50.0%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	3	7	5	1	16	18.8%	43.8%	31.3%	6.3%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	4	10	3	1	18	22.2%	55.6%	16.7%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	3	10	3	0	16	18.8%	62.5%	18.8%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	6	9	3	0	18	33.3%	50.0%	16.7%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	7	8	1	0	16	43.8%	50.0%	6.3%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	8	7	3	0	18	44.4%	38.9%	16.7%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	11	5	0	0	16	68.8%	31.3%	0.0%	0.0%	100.0%
ظهر الأنف	قبل العلاج	حمض الأزيليك	11	5	2	0	18	61.1%	27.8%	11.1%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	3	2	1	16	62.5%	18.7%	12.5%	6.3%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	11	7	0	0	18	61.1%	38.9%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	12	2	2	0	16	75.0%	12.5%	12.5%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	11	7	0	0	18	61.1%	38.9%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	13	2	1	0	16	81.3%	12.5%	6.3%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	12	6	0	0	18	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	14	2	0	0	16	87.5%	12.5%	0.0%	0.0%	100.0%
أنسي الحاجب	قبل العلاج	حمض الأزيليك	5	6	6	1	18	27.8%	33.3%	33.3%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	4	6	3	3	16	25.0%	37.5%	18.8%	18.8%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	6	8	4	0	18	33.3%	44.4%	22.2%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	6	6	4	0	16	37.5%	37.5%	25.0%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	8	9	1	0	18	44.4%	50.0%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	8	8	0	0	16	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	11	6	1	0	18	61.1%	33.3%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	6	0	0	16	62.5%	37.5%	0.0%	0.0%	100.0%
خلف الأذن	قبل العلاج	حمض الأزيليك	9	7	1	1	18	50.0%	38.9%	5.6%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	7	8	1	0	16	43.8%	50.0%	6.3%	0.0%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	9	7	1	1	18	50.0%	38.9%	5.6%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	9	6	1	0	16	56.3%	37.5%	6.3%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	11	5	2	0	18	61.1%	27.8%	11.1%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	12	4	0	0	16	75.0%	25.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	11	5	2	0	18	61.1%	27.8%	11.1%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	15	1	0	0	16	93.8%	6.3%	0.0%	0.0%	100.0%



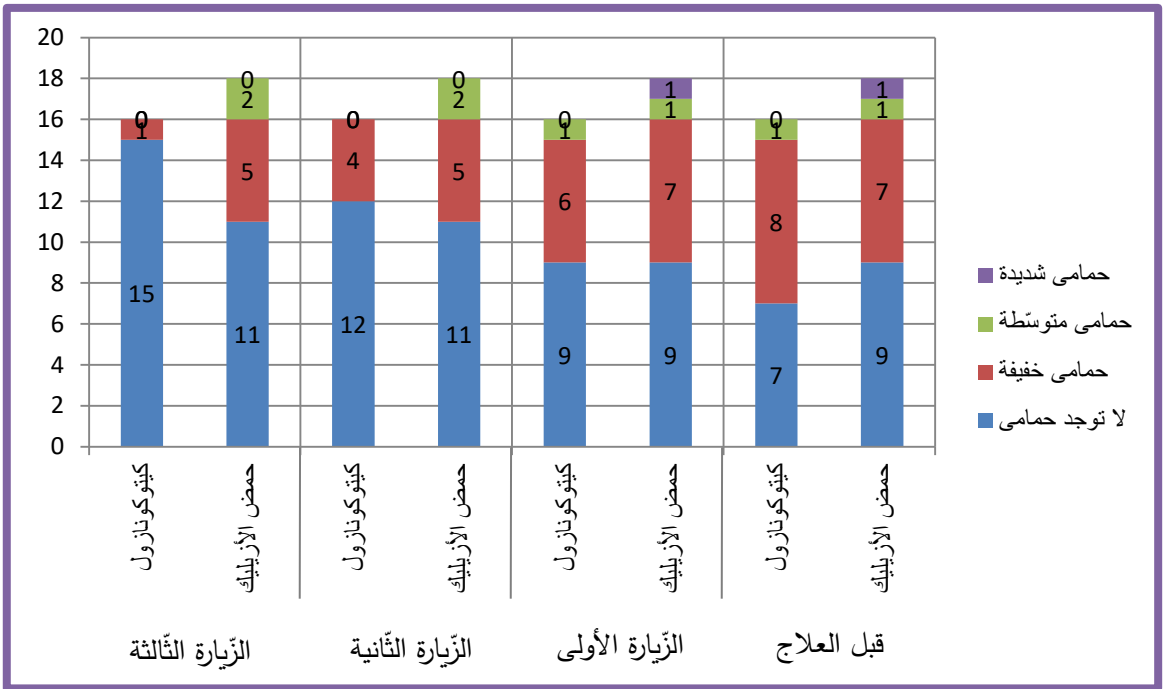
المخطّط رقم (6) تكرارت تبدّلات درجة الحمامى في الثّلم الأنفي الشّفوي وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة و الزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (7) تكرارت تبدّلات درجة الحمامى في ظهر الأنف وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة و الزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (8) تكرارت تبدّلات درجة الحمامى أنسيّ الحاجب وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (9) تكرارت تبدّلات درجة الحمامى خلف الأذن وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.

2- تغيّر مشعر الحمامى الوسطيّ خلال الزّيارات المتتالية :

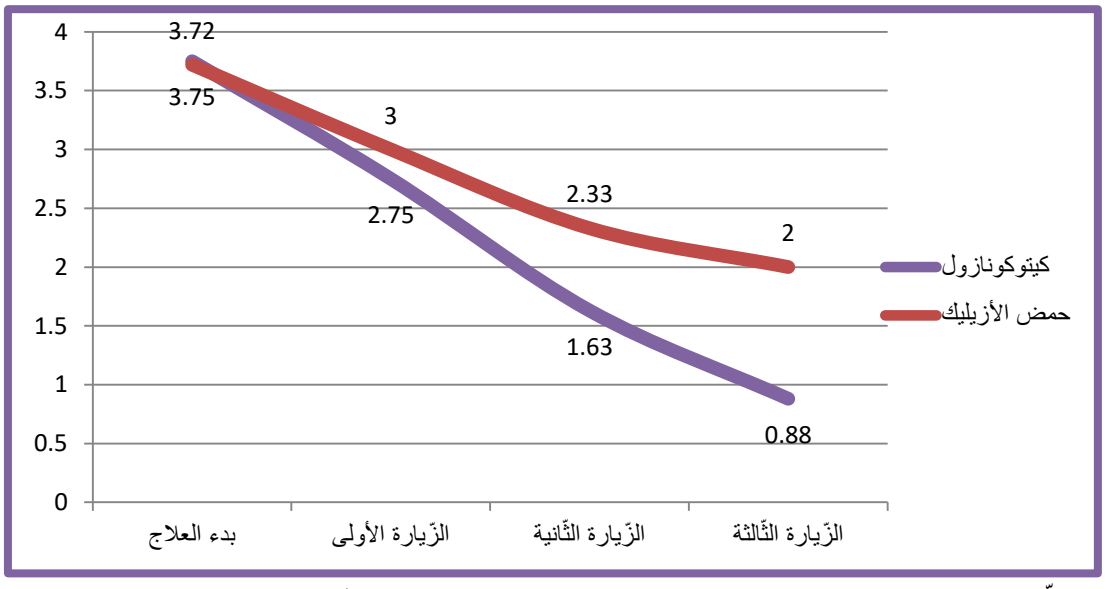
الجدول رقم **(8)** يوضّح تبدّل مشعر الحمامى الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج:

الزّيارة المدروسة	حمض الأزيليك	كيتوكونازول	P-value*
قبل العلاج	3.72	3.75	0.957
الزّيارة الأولى	3.00	2.75	0.568
الزّيارة الثّانية	2.33	1.63	0.067
الزّيارة الثّالثة	2.00	0.88	**0.010**

Mann-Whitney U-test:*

يتبيّن من الجدول رقم **(8)** ما يلي:

- **لايوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الحمامى قبل العلاج بين المجموعتين **(P=0.957)**، وكذلك **لايوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بين المجموعتين في الزّيارتين الأولى والثّانية، لكن **يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بين المجموعتين بعد العلاج **(الزّيارة الثّالثة)** حيث بلغت قيمة **(P=0.01)** وهي أقل من 0.05، وهذا الفارق الدّال إحصائيّاً لصالح عيّنة مرضى مجموعة **الكيتوكونازول** لأن مشعر الحمامى الوسطيّ بعد العلاج لديهم (0.88) أصغر من مشعر الحمامى الوسطيّ لدى عيّنة مجموعة حمض الأزيليك البالغ (2.00).



المخطّط رقم **(10)** تكرارات تبدّل مشعر الحمامى الوسطيّ خلال الزّيارات المدروسة بين مجموعتي العلاج.

نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الحمامى بعد انتهاء العلاج حسبت بالمعادلة التّالية:

(مشعر الحمامى الوسطيّ قبل العلاج – مشعر الحمامى الوسطيّ بعد العلاج)×100

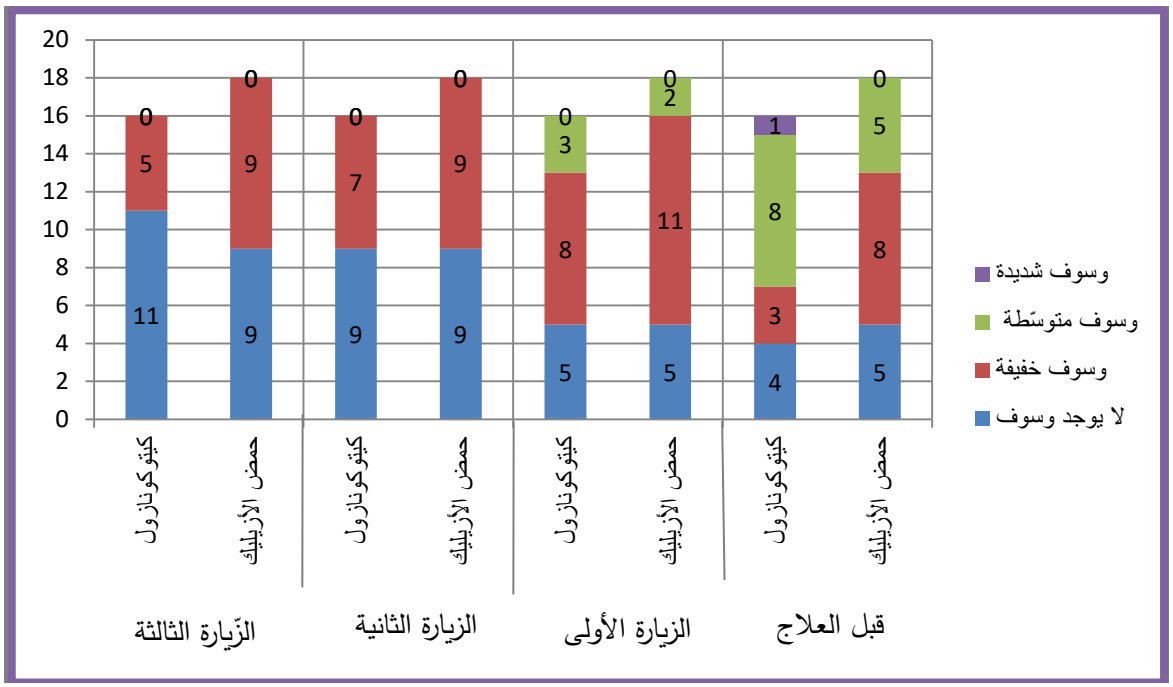
مشعر الحمامى الوسطيّ قبل العلاج

- مجموعة حمض الأزيليك: 46.23%
- مجموعة الكيتوكونازول: 76.53%

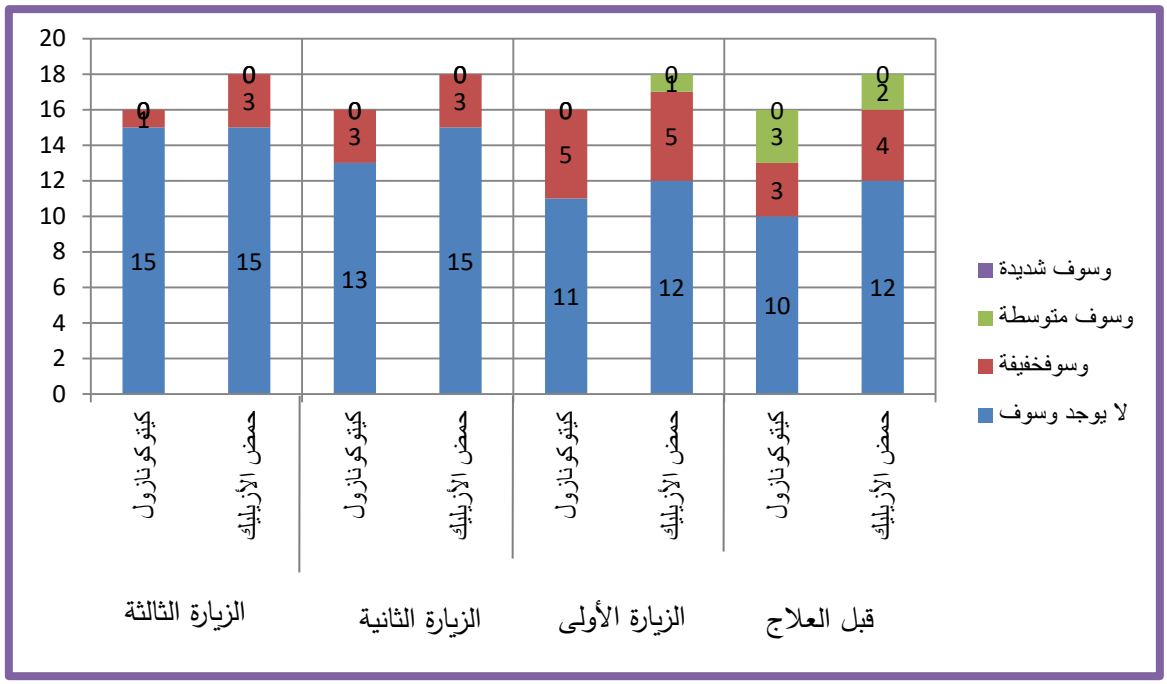
3- دراسة تبدّلات درجة الوسوف في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والفترة الزمنيّة المدروسة ومكان الإصابة.

الجدول رقم (**9**) تكرارات تبدّلات درجة الوسوف في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والفترة الزمنيّة المدروسة ومكان الإصابة.

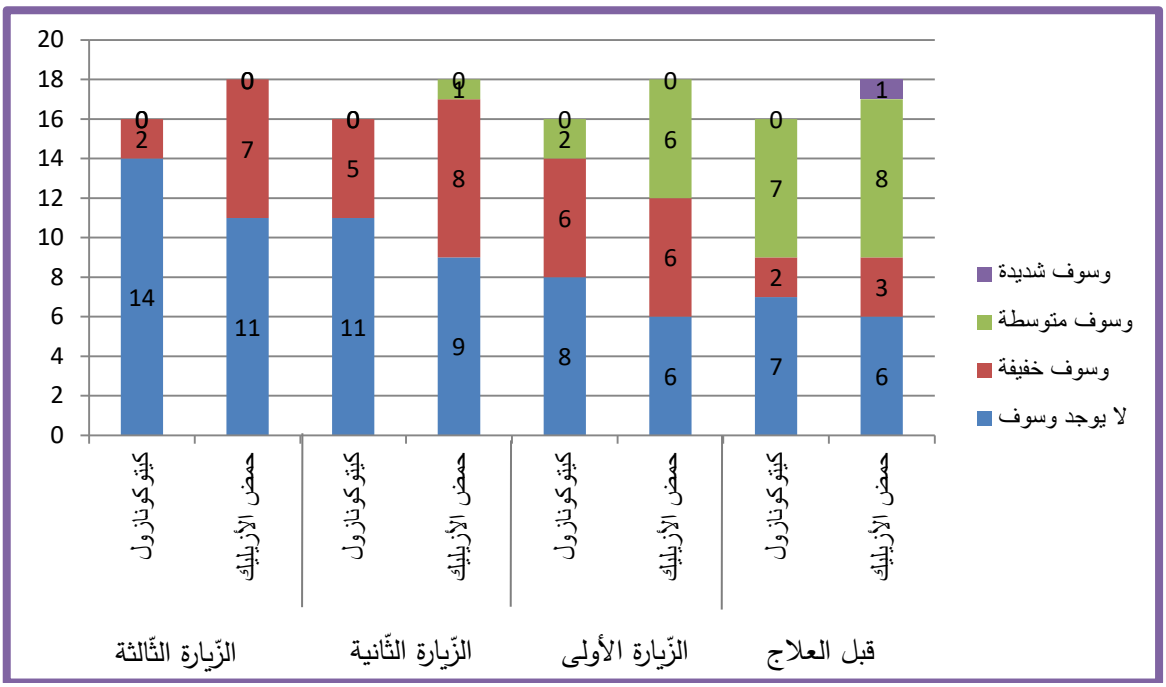
مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة	عدد المرضى					النّسبة المئويّة				
			لا توجد وسوف	وسوف خفيفة الشدة	وسوف متوسطة الشدة	وسوف شديدة	المجموع	لا توجد وسوف	وسوف خفيفة الشدة	وسوف متوسطة الشدة	وسوف شديدة	المجموع
التّلم الأنفيّ الشّفويّ	قبل العلاج	حمض الأزيليك	5	8	5	0	18	27.8%	44.4%	27.8%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	4	3	8	1	16	25.0%	18.8%	50.0%	6.3%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	5	11	2	0	18	27.8%	61.1%	11.1%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	5	8	3	0	16	31.3%	50.0%	18.8%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	9	9	0	0	18	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	9	7	0	0	16	56.3%	43.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	9	9	0	0	18	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	11	5	0	0	16	68.8%	31.3%	0.0%	0.0%	100.0%
ظهر الأنف	قبل العلاج	حمض الأزيليك	12	4	2	0	18	66.7%	22.2%	11.1%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	3	3	0	16	62.5%	18.8%	18.8%	0.0%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	12	5	1	0	18	66.7%	27.8%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	11	5	0	0	16	68.8%	31.3%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	15	3	0	0	18	83.3%	16.7%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	13	3	0	0	16	81.3%	18.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	15	3	0	0	18	83.3%	16.7%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	15	1	0	0	16	93.8%	6.3%	0.0%	0.0%	100.0%
أنسي الحاجب	قبل العلاج	حمض الأزيليك	6	3	8	1	18	33.3%	16.7%	44.4%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	7	2	7	0	16	43.8%	12.5%	43.8%	0.0%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	6	6	6	0	18	33.3%	33.3%	33.3%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	8	6	2	0	16	50.0%	37.5%	12.5%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	9	8	1	0	18	50.0%	44.4%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	11	5	0	0	16	68.8%	31.3%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	11	7	0	0	18	61.1%	38.9%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	14	2	0	0	16	87.5%	37.5%	0.0%	0.0%	100.0%
خلف الأذن	قبل العلاج	حمض الأزيليك	9	5	3	1	18	50.0%	27.8%	16.7%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	8	3	5	0	16	50.0%	18.8%	31.3%	0.0%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	9	7	2	0	18	50.0%	38.9%	11.1%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	4	2	0	16	62.5%	25.0%	12.5%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	11	6	1	0	18	61.1%	33.3%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	13	3	0	0	16	81.3%	18.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	13	4	1	0	18	72.2%	22.2%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	13	3	0	0	16	81.3%	18.8%	0.0%	0.0%	100.0%



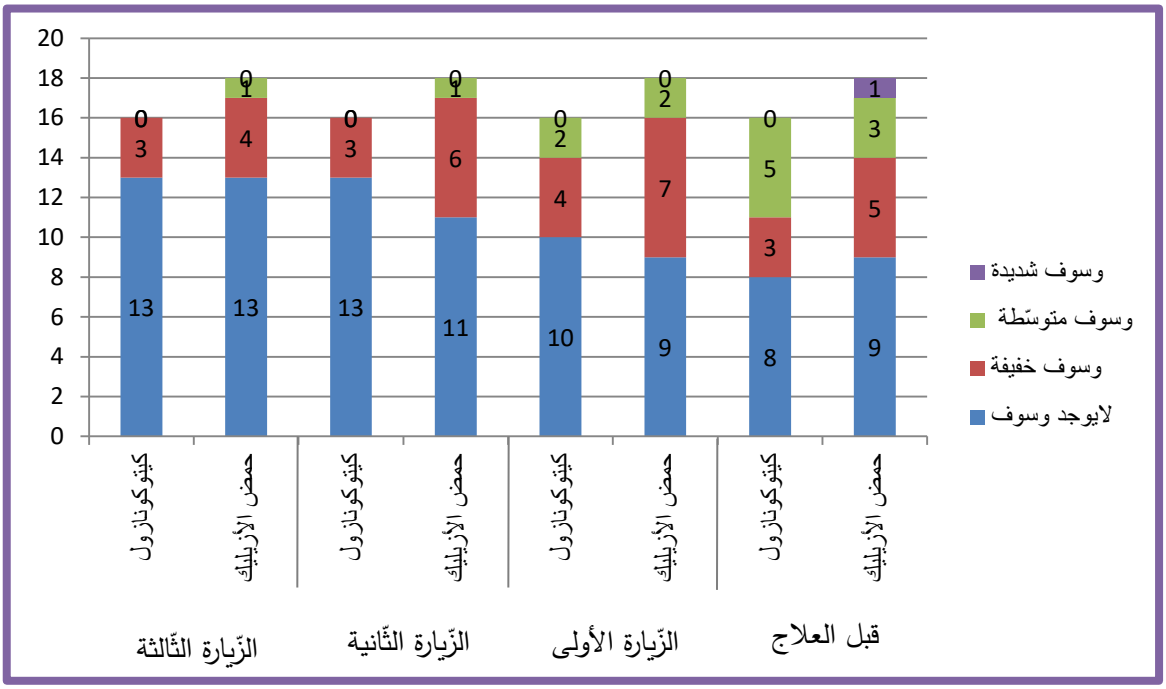
المخطّط رقم (11) تكرارت تبدّلات درجة الوسوف في الثّلم الأنفي الشفوي وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (12) تكرارت تبدّلات درجة الوسوف في ظهر الأنف وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (13) تكرارت تبدّلات درجة الوسوف في أنسيّ الحاجب وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (14) تكرارت تبدّلات درجة الوسوف خلف الأذن وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.

4- تغير مشعر الوسوف الوسطيّ خلال الزيارات المتتالية :

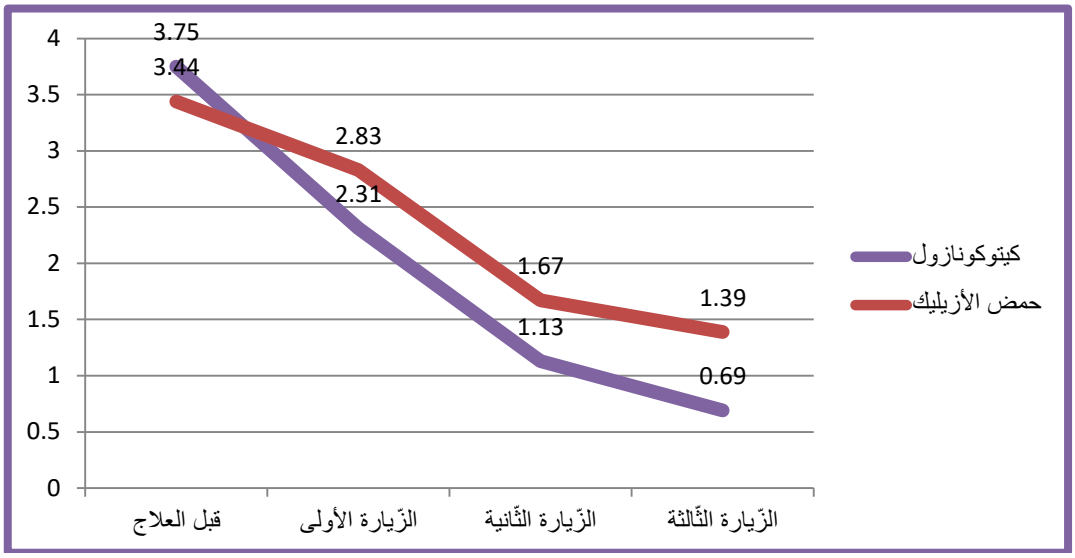
الجدول رقم **(10)** يبيّن تبدّل مشعر الوسوف الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج:

الدواء	حمض الأزيليك	كيتوكونازول	P-value
قبل العلاج	3.44	3.75	0.590
الزّيارة الأولى	2.83	2.31	0.234
الزّيارة الثّانية	1.67	1.13	0.156
الزّيارة الثّالثة	1.39	0.69	0.055

Mann-Whitney U-test:*

يتبيّن من الجدول رقم **(10)** ما يلي:

- **لايوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الوسوف قبل العلاج بين المجموعتين **(P=0.590)**، وكذلك **لايوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الوسوف بين المجموعتين في باقي الزّيارات وبعد العلاج، حيث بلغت قيمة **(P=0.055)** وهي أكبر من 0.05.



المخطّط رقم **(15)** تكرارات تبدّل مشعر الوسوف الوسطيّ خلال الزّيارات المدروسة بين مجموعتي العلاج.

نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الوسوف بعد انتهاء العلاج حسبت بالمعادلة التّالية:

(مشعر الوسوف الوسطيّ قبل العلاج – مشعر الوسوف الوسطيّ بعد العلاج)×100

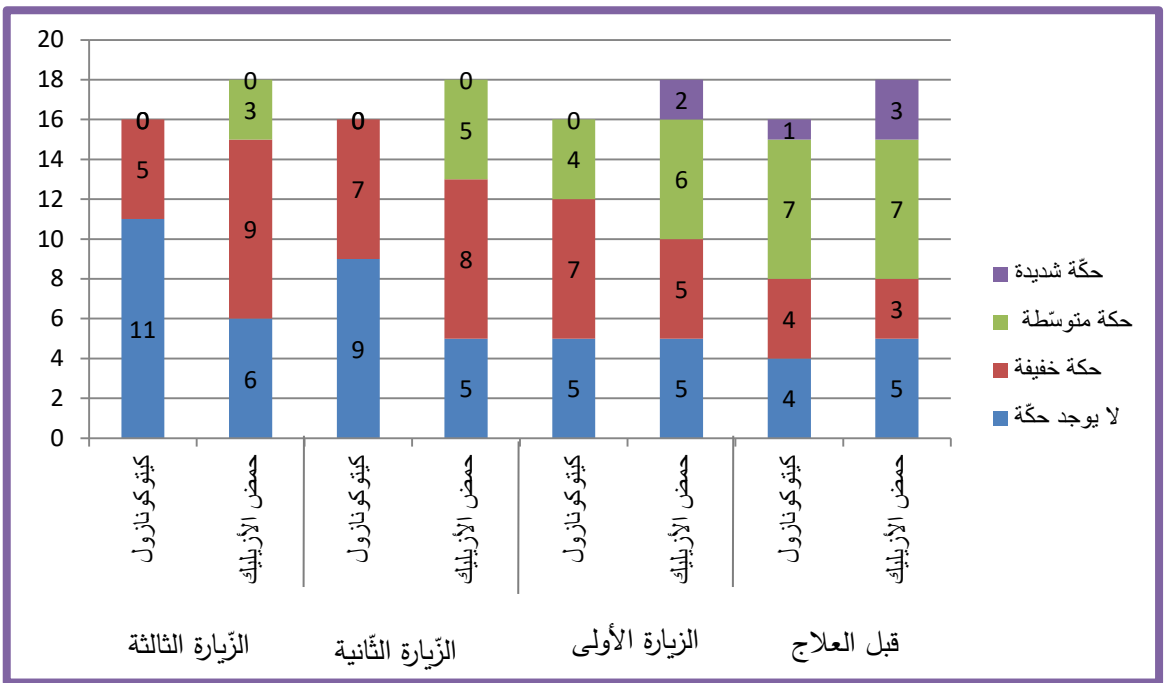
مشعر الوسوف الوسطيّ قبل العلاج

- مجموعة حمض الأزيليك: 59.59%
- مجموعة الكيتوكونازول: 81.6%

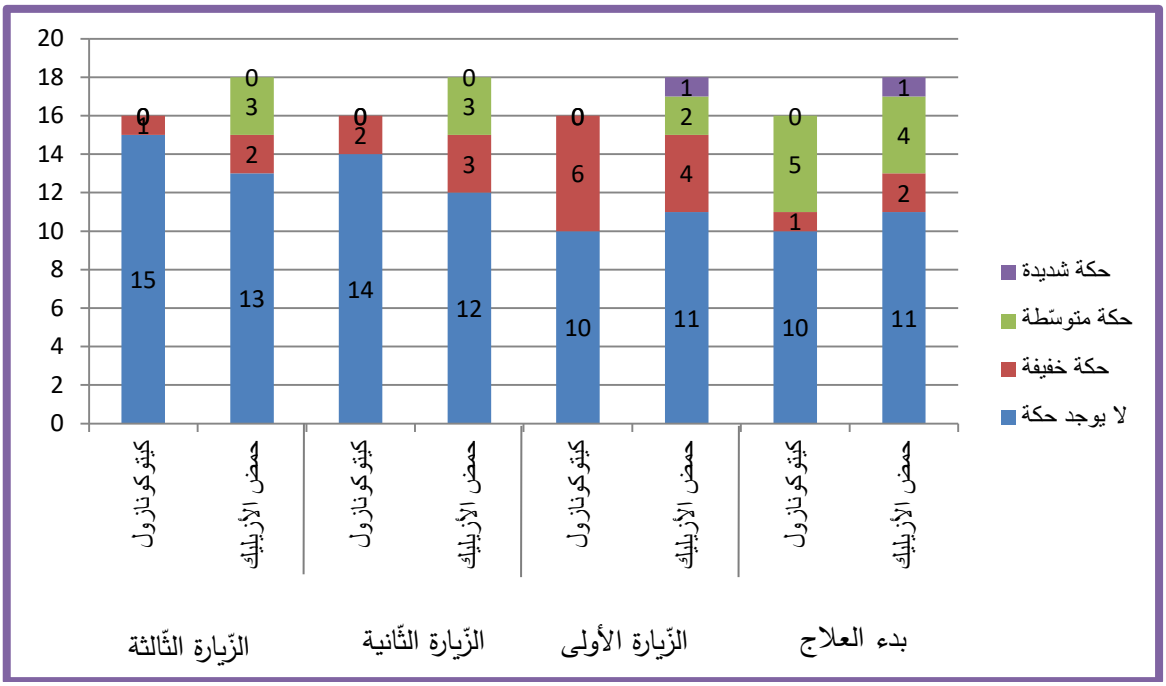
5-دراسة تبدلات درجة الحكّة في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة والفترة الزمنية المدروسة ومكان الإصابة.

الجدول رقم (**11**) تكرارات تبدّلات درجة الحكّة في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والفترة الزمنيّة المدروسة ومكان الإصابة.

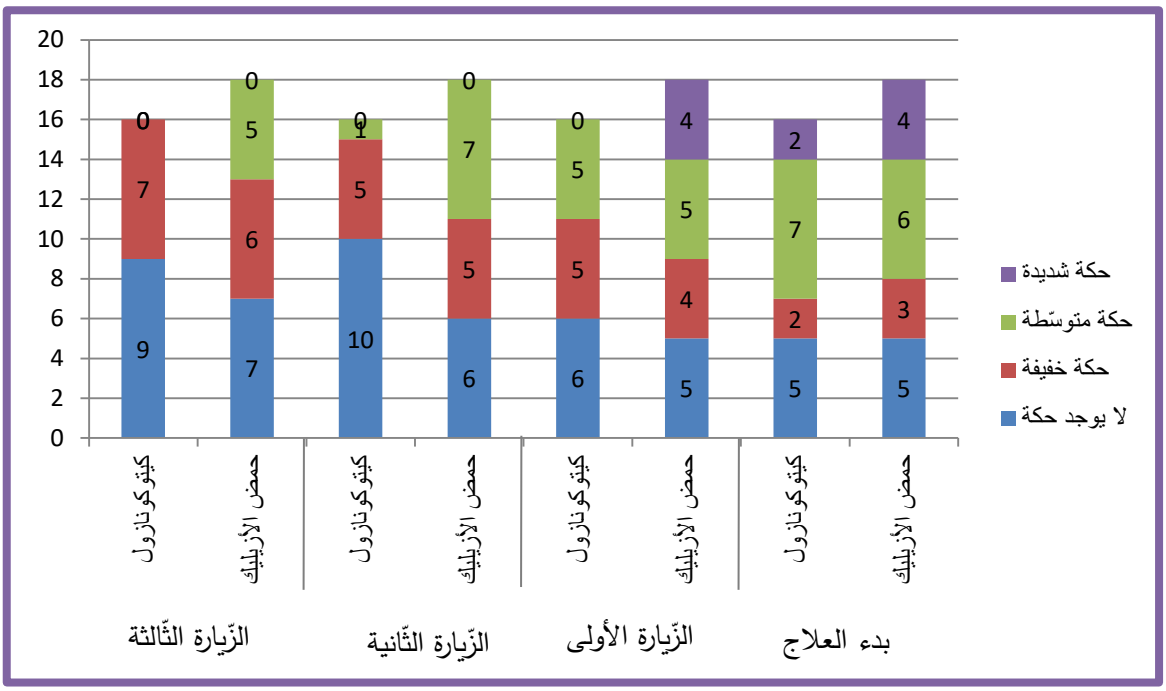
مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة	عدد المرضى					النّسبة المئويّة				
			لا توجد حكة	حكة خفيفة الشدة	حكة متوسطة الشدة	حكة شديدة	المجموع	لا توجد حكة	حكة خفيفة الشدة	حكة متوسطة الشدة	حكة شديدة	المجموع
الثّلم الأنفي الشّفويّ	قبل العلاج	حمض الأزيليك	5	3	7	3	18	27.8%	16.7%	38.9%	16.7%	100.0%
		الكيتوكونازول	4	4	7	1	16	25.0%	25.0%	43.8%	6.3%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	5	5	6	2	18	27.8%	27.8%	33.3%	11.1%	100.0%
		الكيتوكونازول	5	7	4	0	16	31.3%	43.8%	25.0%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	5	8	5	0	18	27.8%	38.9%	27.8%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	9	7	0	0	16	56.3%	43.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	6	9	3	0	18	33.3%	44.4%	16.7%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	11	5	0	0	16	68.8%	31.3%	0.0%	0.0%	100.0%
ظهر الأنف	قبل العلاج	حمض الأزيليك	11	2	4	1	18	61.1%	11.1%	22.2%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	1	5	0	16	62.5%	6.3%	31.3%	0.0%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	11	4	2	1	18	61.1%	22.2%	5.6%	11.1%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	6	0	0	16	62.5%	37.5%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	12	3	3	0	18	66.7%	16.7%	16.7%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	14	2	0	0	16	87.5%	12.5%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	13	2	3	0	18	72.2%	11.1%	16.7%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	16	0	0	0	16	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
أنسي الحاجب	قبل العلاج	حمض الأزيليك	5	3	6	4	18	27.8%	11.1%	33.3%	27.8%	100.0%
		الكيتوكونازول	5	2	7	2	16	31.3%	12.5%	43.8%	12.5%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	5	4	5	4	18	27.8%	22.2%	27.8%	22.2%	100.0%
		الكيتوكونازول	6	5	5	0	16	37.5%	31.3%	31.3%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	6	5	7	0	18	27.8%	27.8%	38.9%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	5	1	0	16	62.5%	31.3%	6.3%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	7	6	5	0	18	33.3%	33.3%	27.8%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	9	7	0	0	16	56.3%	43.8%	0.0%	0.0%	100.0%
خلف الأذن	قبل العلاج	حمض الأزيليك	9	5	3	1	18	50.0%	27.8%	16.7%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	7	5	3	1	16	43.8%	31.3%	18.8%	6.3%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	9	4	4	1	18	50.0%	22.2%	22.2%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	9	4	3	0	16	56.3%	25.0%	18.8%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	10	4	4	0	18	55.6%	22.2%	22.2%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	11	5	0	0	16	68.8%	31.3%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	11	5	2	0	18	61.1%	27.8%	11.1%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	13	3	0	0	16	81.3%	18.8%	0.0%	0.0%	100.0%



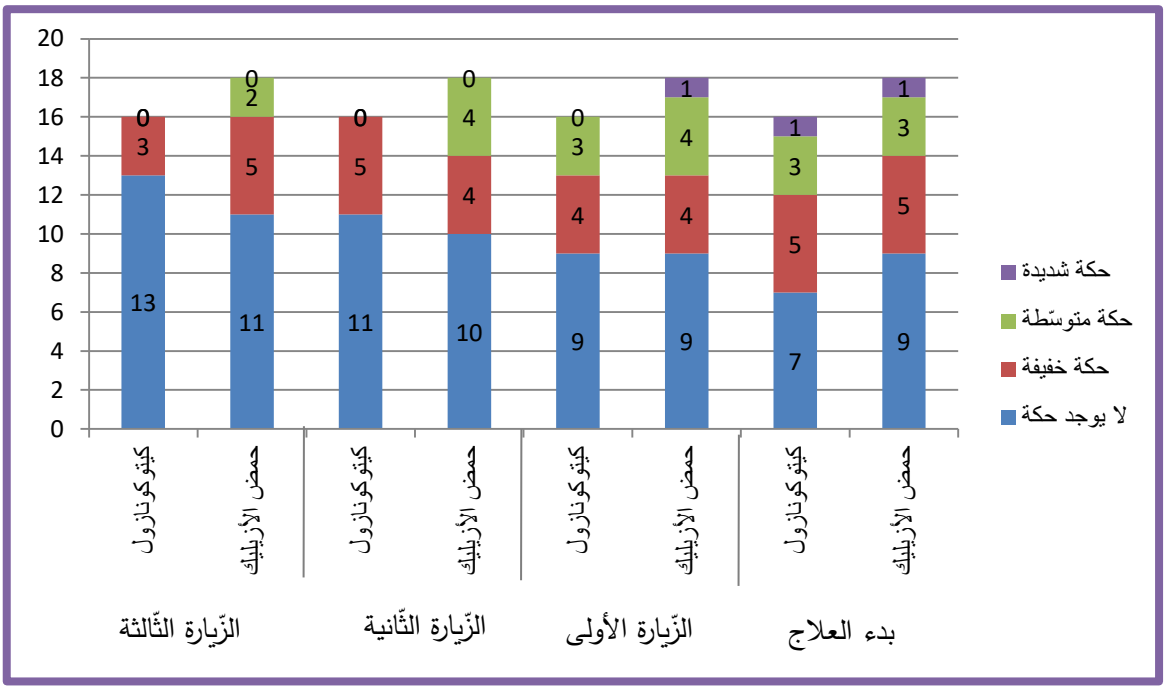
المخطّط رقم **(16)** تكرارت تبدّلات درجة الحكّة في الثلم الأنفي الشفوي وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم **(17)** تكرارت تبدّلات درجة الحكّة في ظهر الأنف وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (18) تكرارت تبدّلات درجة الحكّة أنسيّ الحاجب وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (19) تكرارت تبدّلات درجة الحكّة خلف الأذن وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.

6- تغيّر مشعر الحكّة الوسطيّ خلال الزّيارات المتتالية :

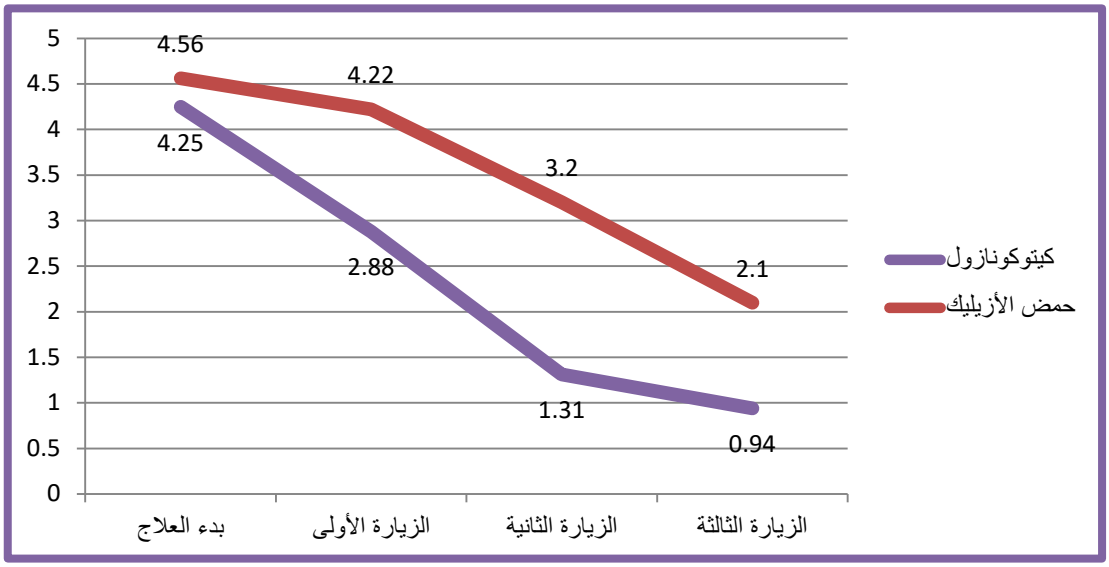
الجدول رقم (12) يوضّح تبدّل مشعر الحكّة الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج:

الزّيارة المدروسة	حمض الأزيليك	كيتوكونازول	P-value*
بدء العلاج	4.56	4.25	0.675
الزّيارة الأولى	4.22	2.88	0.092
الزّيارة الثّانية	3.20	1.31	**0.000**
الزّيارة الثّالثة	2.10	0.94	**0.001**

Mann-Whitney U-test:*

يتبيّن من الجدول رقم (12) ما يلي:

- **لايوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الحكّة قبل العلاج بين المجموعتين (**P=0.675**)، وكذلك **لايوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بين المجموعتين في الزّيارة الأولى، لكن **يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بين المجموعتين في الزيارتين الثّانية والثّالثة بعد العلاج حيث بلغت قيمة (**P=0.000**) و(**P=0.001**)على التّرتيب، وهي أقلّ من 0.05، وهذا الفارق الدّال إحصائيّاً لصالح عيّنة مرضى مجموعة **الكيتوكونازول**، لأن مشعر الحكّة الوسطيّ بعد العلاج لديهم (0.93) أصغر من مشعر الحكّة الوسطيّ لدى عيّنة مجموعة حمض الأزيليك البالغ (2.10).



المخطّط رقم (20) تكرارات تبدّل مشعر الحكّة الوسطيّ خلال الزّيارات المدروسة بين مجموعتي العلاج.

نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الحكّة بعد انتهاء العلاج حسبت بالمعادلة التّالية:

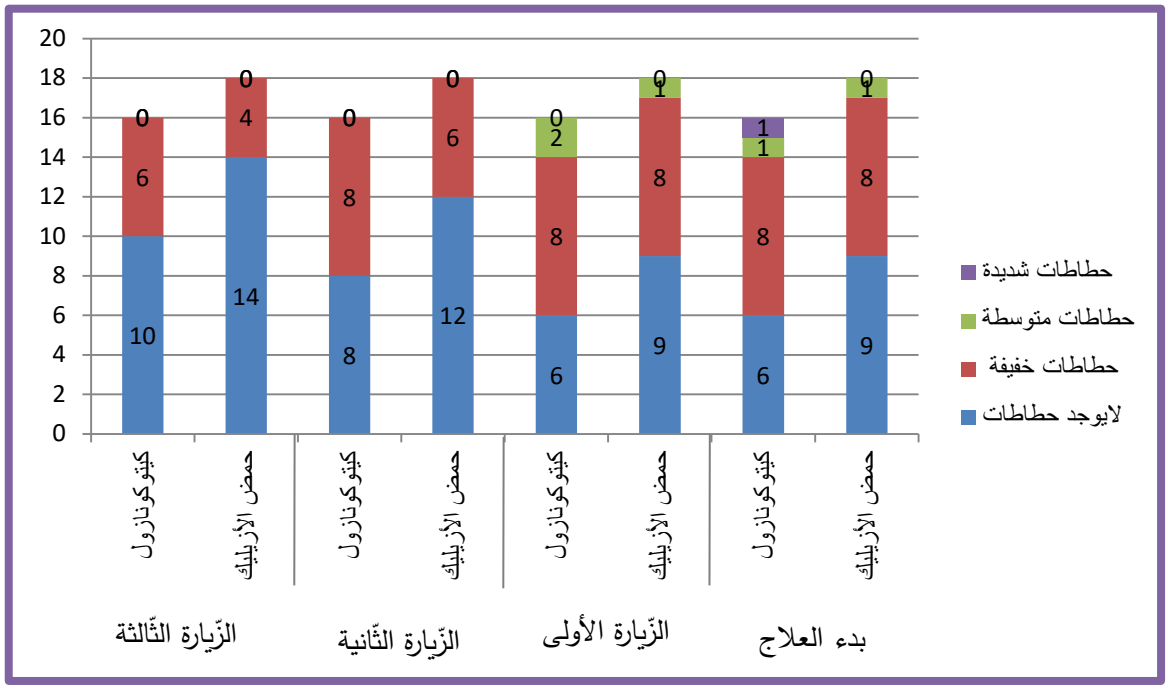
(مشعر الحكّة الوسطيّ قبل العلاج – مشعر الحكّة الوسطيّ بعد العلاج)×100
مشعر الحكّة الوسطيّ قبل العلاج

- مجموعة حمض الأزيليك: 53.94%
- مجموعة الكيتوكونازول: 77.88%

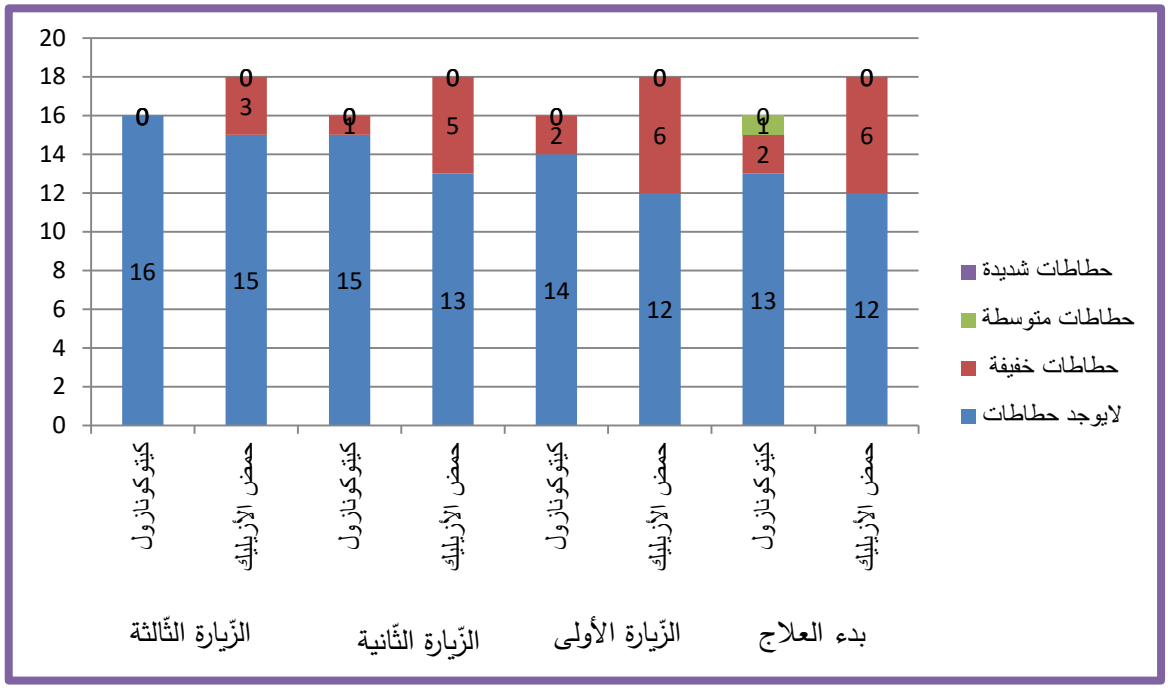
7.دراسة تبدّلات درجة الحطاطات في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والفترة الزمنيّة المدروسة ومكان الإصابة.

الجدول رقم (**13**) تكرارات تبدّلات درجة الحطاطات في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والفترة الزمنيّة المدروسة ومكان الإصابة.

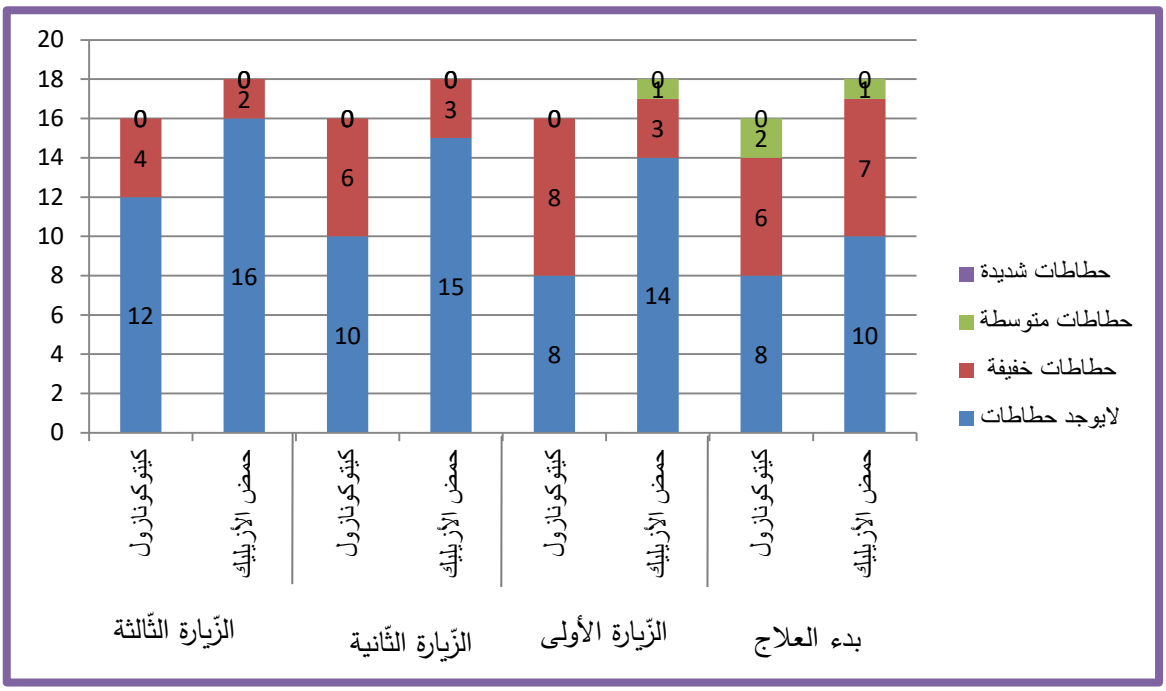
مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة	عدد المرضى					النّسبة المئويّة				
			لا توجد حطاطات	حطاطات خفيفة الشدة	حطاطات متوسطة الشدة	حطاطات شديدة	المجموع	لا توجد حطاطات	حطاطات خفيفة الشدة	حطاطات متوسطة الشدة	حطاطات شديدة	المجموع
اللّم الأنفي الشّفويّ	قبل العلاج	حمض الأزيليك	9	8	1	0	18	50.0%	44.4%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	6	8	1	1	16	37.5%	50.0%	6.3%	6.3%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	9	8	1	0	18	50.0%	44.4%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	6	8	2	0	16	37.5%	50.0%	12.5%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	12	6	0	0	18	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	8	8	0	0	16	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	14	4	0	0	18	77.8%	22.2%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	6	0	0	16	62.5%	37.5%	0.0%	0.0%	100.0%
ظهر الأنف	قبل العلاج	حمض الأزيليك	12	6	0	0	18	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	13	2	1	0	16	81.3%	12.5%	6.3%	0.0%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	12	6	0	0	18	66.7%	33.3%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	14	2	0	0	16	87.5%	12.5%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	13	5	0	0	18	72.2%	27.8%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	15	1	0	0	16	93.8%	6.3%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	15	3	0	0	18	83.3%	16.7%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	16	0	0	0	16	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
أنسي الحاجب	قبل العلاج	حمض الأزيليك	10	7	1	0	18	55.6%	38.9%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	8	6	2	0	16	50.0%	37.5%	12.5%	0.0%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	14	3	1	0	18	77.8%	16.7%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	8	8	0	0	16	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	15	3	0	0	18	83.3%	16.7%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	10	6	0	0	16	62.5%	37.5%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	16	2	0	0	18	88.9%	11.1%	0.0%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	12	4	0	0	16	75.0%	25.0%	0.0%	0.0%	100.0%
خلف الأذن	قبل العلاج	حمض الأزيليك	12	2	3	1	18	66.7%	11.1%	16.7%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	9	7	0	0	16	56.3%	43.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد اسبوعين	حمض الأزيليك	12	2	3	1	18	66.7%	11.1%	16.7%	5.6%	100.0%
		الكيتوكونازول	9	7	0	0	16	56.3%	43.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 4 أسابيع	حمض الأزيليك	13	2	3	0	18	72.2%	11.1%	16.7%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	13	3	0	0	16	81.3%	18.8%	0.0%	0.0%	100.0%
	بعد 6 أسابيع	حمض الأزيليك	13	4	1	0	18	72.2%	22.2%	5.6%	0.0%	100.0%
		الكيتوكونازول	13	3	0	0	16	81.3%	18.8%	0.0%	0.0%	100.0%



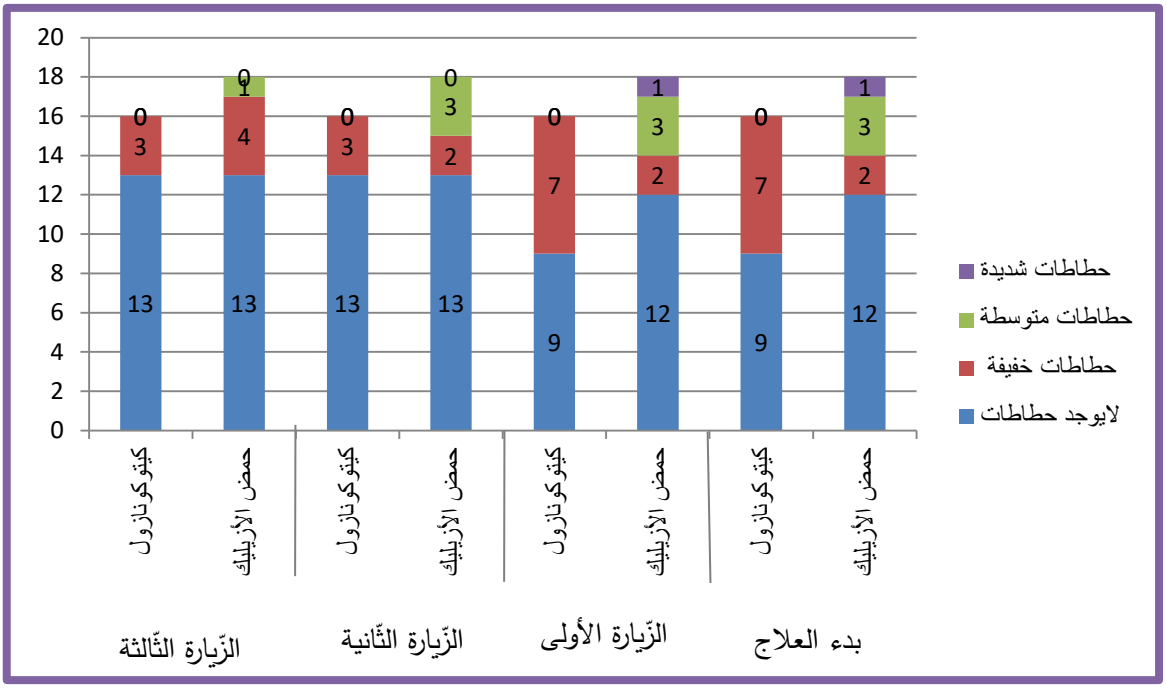
المخطّط رقم (21) تكرارت تبدّلات درجة الحطاطات في الثّلم الأنفي الشفوي وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم (22) تكرارت تبدّلات درجة الحطاطات في ظهر الأنف وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم **(23)** تكرارت تبدّلات درجة الحطاطات أنسيّ الحاجب وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.



المخطّط رقم **(24)** تكرارت تبدّلات درجة الحطاطات خلف الأذن وفقاً لطريقة العلاج المتّبعة والزّيارات المدروسة.

8- تغيّر مشعر الحطاطات الوسطيّ خلال الزّيارات المتتالية :

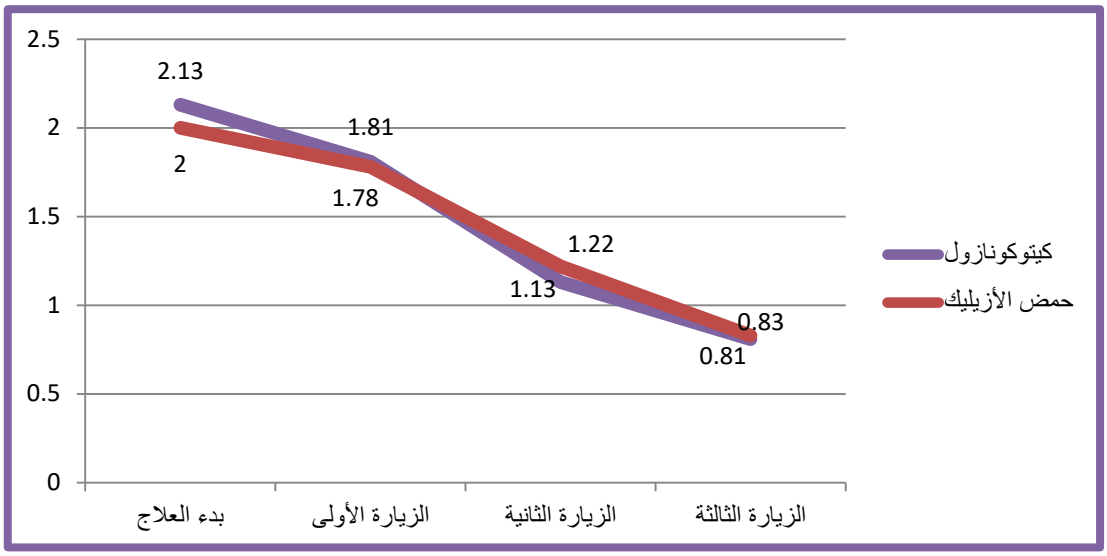
الجدول رقم **(14)** يوضّح تبدّل مشعر الحطاطات الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج:

الزّيارة المدروسة	حمض الأزيليك	كيتوكونازول	P-value
بدء العلاج	2.00	2.13	0.812
الزّيارة الأولى	1.78	1.81	0.939
الزّيارة الثّانية	1.22	1.13	0.804
الزّيارة الثّالثة	0.83	0.81	0.950

Mann-Whitney U-test:*

يتبيّن من الجدول رقم **(14)** ما يلي:

- **لايوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الحطاطات قبل العلاج بين المجموعتين **(P=0.812)**، وكذلك **لايوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الحطاطات بين المجموعتين في باقي الزّيارات وبعد العلاج، حيث بلغت قيمة **(P=0.950)** وهي أكبر من 0.05.



المخطّط رقم **(25)** تكرارات تبدّل مشعر الحطاطات الوسطيّ خلال الزّيارات المدروسة بين مجموعتي العلاج.

نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الحطاطات بعد انتهاء العلاج حسبت بالمعادلة التّالية:

(مشعر الحطاطات الوسطي قبل العلاج – مشعر الحطاطات الوسطيّ بعد العلاج)×100

مشعر الحطاطات الوسطيّ قبل العلاج

- مجموعة حمض الأزيليك: 58.5%
- مجموعة الكيتوكونازول: 61.97%

ثانياً: دراسة مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي في عيّنة البحث:

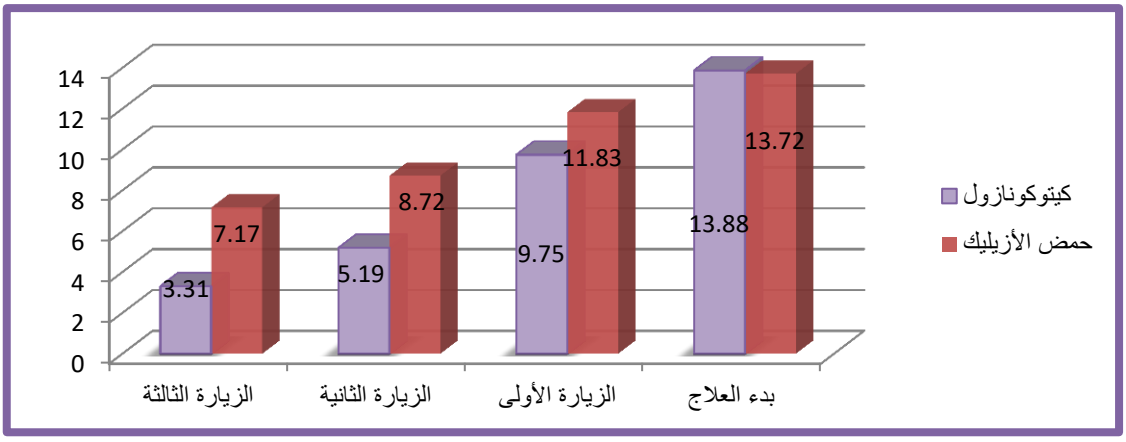
1- دراسة تبدل مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي SI في كلتا المجموعتين خلال الزيارات المتتالية:

من أجل التّحقّق من وجود فروق في متوسّط مشعر التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في عيّنة البحث وفقاً للزيارات المدروسة، تمّ استخدام اختبار ت ستودنت للعيّنات المستقلة (independent Samples t test) ، ونتائج ذلك موضّحة في الجدول رقم **(15)**

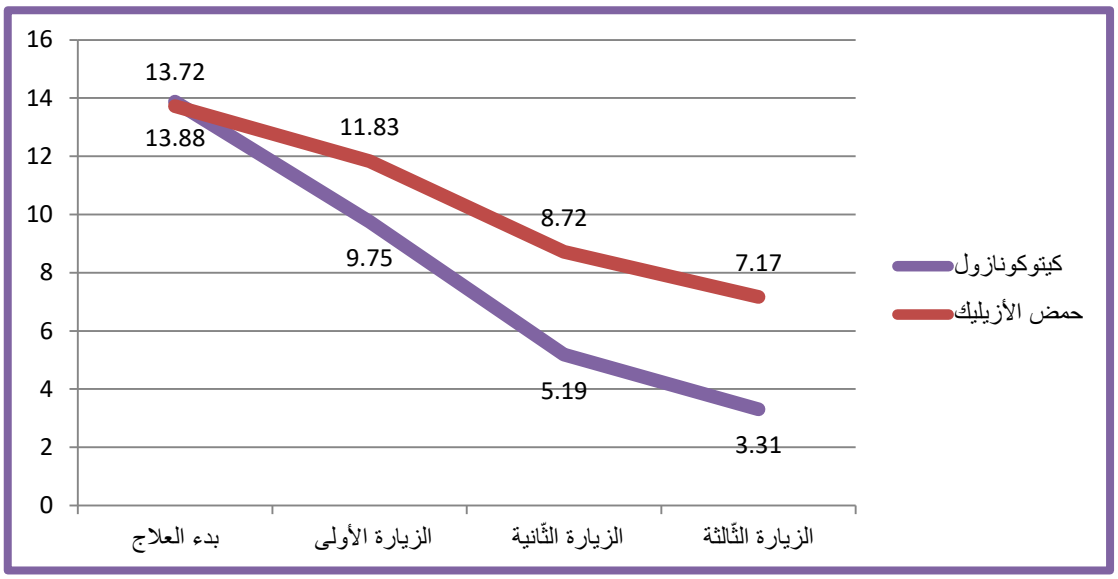
الجدول رقم **(15)** يبيّن نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية.

المتغيّر المدروس	الفترة الزمنيّة المدروسة	المجموعة المدروسة	المتوسّط الحسابيّ	الانحراف المعياري	p-value	دلالة الفروق
مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي	بدء العلاج	حمض الأزيليك	13.72	5.89	0.938	لاتوجد فروق دالّة
		كيتوكونازول	13.88	5.37		
	الزّيارة الأولى	حمض الأزيليك	11.83	5.80	0.234	لاتوجد فروق دالّة
		كيتوكونازول	9.75	3.89		
	الزّيارة الثّانية	حمض الأزيليك	8.72	4.65	**0.012**	**يوجد فروق دالّة**
		كيتوكونازول	5.19	2.74		
	الزّيارة الثّالثة	حمض الأزيليك	7.17	4.55	**0.004**	**يوجد فروق دالّة**
		كيتوكونازول	3.31	2.15		

independent Samples t test*



المخطّط رقم **(26)** الفروق بين متوسّطات مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والزّيارة المدروسة



المخطّط رقم **(27)** المتوسّط الحسابي لمشعر شدّة التهاب الجلد المثّي في عيّنة البحث وفقاً للزّيارة المدروسة.

يتبيّن من الجدول رقم **(15)** مايلي:

- بلغت قيمة اختبار ت ستودنت للعيّنات المستقلّة لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية قبل العلاج قد بلغت (0.07)، وبلغت القيمة الاحتماليّة له(0.938)، وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية عند بدء العلاج في عيّنة البحث.
- بلغت قيمة اختبار ت ستودنت للعيّنات المستقلّة لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في الزّيارة الأولى بعد بدء العلاج بأسبوعين قد بلغت (1.21)، وبلغت القيمة الاحتماليّة له (0.234)، وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في الزّيارة الأولى.
- بلغت قيمة اختبار ت ستودنت للعيّنات المستقلّة لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في الزّيارة الثّانية بعد بدء العلاج بأربعة أسابيع قد بلغت (2.65)، وبلغت القيمة الاحتماليّة له (0.012)، وهي أصغر من قيمة مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتّالي **يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في الزّيارة الثّانية، وهذا الفرق الدّالّ إحصائيّاً لصالح عيّنة مرضى مجموعة **الكيتوكونازول** لأنّ متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي لديهم (5.19) أصغر من متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي لدى عيّنة مرضى المجموعة الثّانية البالغ (8.92).

- بلغت قيمة اختبار ت ستودنت للعيّنات المستقلّة لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في الزّيارة الثّالثة بعد بدء العلاج بستّة أسابيع قد بلغت (3.08)، وبلغت القيمة الاحتماليّة له (0.004)، وهي أصغر من قيمة مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتّالي **يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في الزّيارة الثّالثة، وهذا الفرق الدّالّ إحصائيّاً لصالح عيّنة مرضى مجموعة **الكيتوكونازول** لأنّ متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي لديهم (3.31) أصغر من متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي لدى عيّنة مرضى المجموعة الثّانية البالغ (7.17).

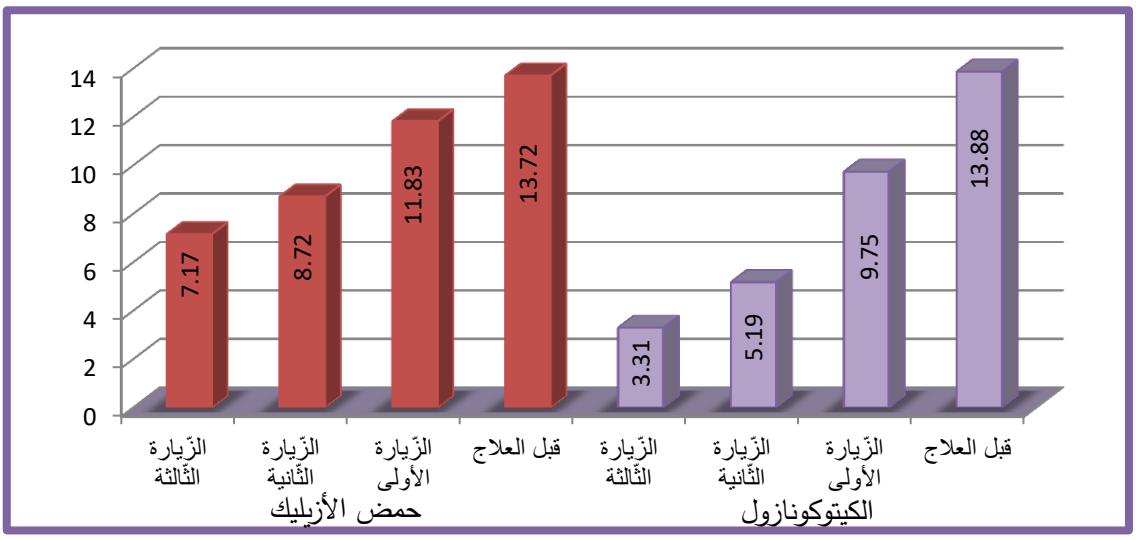
2-دراسة تبدل مشعر الشدة ضمن المجموعة الواحدة قبل وبعد انتهاء العلاج:

من أجل التّحقق من وجود فروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين الزّيارات وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة، تمّ استخدام اختبار تحليل التّباين الأحادي (One Way Anova)، والنّتائج موضّحة في الجدول رقم **(16)**.

الجدول رقم **(16)** الإحصاءات الوصفيّة ونتائج اختبار تحليل التّباين الأحادي لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين الزّيارات المدروسة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة.

المشعر المدروس =مشعر شدة التهاب الجلد المثّي						
المجموعة المدروسة	**مدّة العلاج**	**المتوسط الحسابي**	**الانحراف المعياري**	**قيمة اختبار انوفا**	**P-value***	**دلالة الفروق**
المجموعة الأولى حمض الأزيليك	قبل العلاج	13.72	5.89	5.71	**0.002**	**يوجد فروق دالّة**
	بعد أسبوعين	11.83	5.80			
	بعد 4 أسابيع	8.72	4.65			
	بعد 6 أسابيع	7.17	4.55			
المجموعة الثّانية كيتوكونازول	قبل العلاج	13.88	5.37	25.67	**0.000**	**يوجد فروق دالّة**
	بعد أسبوعين	9.75	3.89			
	بعد 4 أسابيع	5.19	2.74			
	بعد 6 أسابيع	3.31	2.15			

One Way Anova*



المخطّط رقم **(28)** المتوسّط الحسابي لمشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين الزّيارات المدروسة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة.

يتبيّن من الجدول رقم **(16)** مايلي:

- القيمة الاحتماليّة لاختبار تحليل التّباين الأحادي لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين الزّيارات المدروسة في عيّنة المجموعة الأولى والثّانية قد بلغت (0.002) و (0.000) على التّرتيب، وهي أصغر من قيمة مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتّالي **يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين الزّيارات المدروسة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة، **وهذا يدلّ على أنّ كلا الدّوائين فعّالين في علاج التهاب الجلد المثّي.**

3-دراسة نسبة التّحسّن ومعدّل الاستجابة في عيّنة البحث تبعاً لطريقة العلاج المتّبعة:

نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشّدّة بعد انتهاء العلاج حسبت بالمعادلة التّالية:[145]

(متوسّط مشعر الشّدّة قبل العلاج – متوسّط مشعر الشدّة بعد العلاج)×100

متوسّط مشعر الشدة قبل العلاج

- مجموعة حمض الأزيليك: 47.74%
- مجموعة الكيتوكونازول: 76.15%

جدول رقم **(17)** يبيّن نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشدة في كلتا المجموعتين بعد انتهاء العلاج.

المجموعة	نسبة التّحسّن الوسطيّة	P-value*
حمض الأزيليك	%47.74	**0.004**
كيتوكونازول	%76.15	

Mann-Whitney U-test:*

جدول رقم **(18)** يبيّن نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشدّة في كلتا المجموعتين بعد أسبوعين و4 أسابيع و 6أسابيع من العلاج

الفترة المدروسة	حمض الأزيليك	كيتوكونازول
بعد أسبوعين	%13.77	%29.75
بعد 4 أسابيع	%36.44	%62.6
بعد 6 أسابيع	%47.74	%76.15

تم تصنيف النّتائج العلاجيّة كمايلي:[145]

جدول رقم **(19)** يبيّن تصنيف النّتائج العلاجيّة حسب نسبة التّحسّن بمشعر شدة التهاب الجلد المثي الكلي

استجابة جيّدة جدّاً	استجابة جيّدة	استجابة متوسّطة	استجابة ضعيفة
%100-76	%75-51	%50-26	%25-0

جدول رقم **(20)** يبيّن معدّل الاستجابة في مجموعة حمض الأزيليك

الزّيارة المدروسة	المجموعة المدروسة	استجابة جيّدة جدّاً	استجابة جيّدة	استجابة متوسّطة	استجابة ضعيفة
الزّيارة الأولى	حمض الأزيليك	0 (%0)	0 (%0)	4 (%22.22)	14 (%77.77)
	كيتوكونازول	0 (%0)	0 (%0)	11(%68.75)	5 (%31.25)
الزّيارة الثّانية	حمض الأزيليك	0 (%0)	5 (%27.77)	10(%55.55)	3 (%16.66)
	كيتوكونازول	3 (%18.75)	10(%62.5)	3(%18.75)	0 (%0)
الزّيارة الثّالثة	حمض الأزيليك	4 (%22.22)	3 (%16.66)	9 (%50)	2 (%11.11)
	كيتوكونازول	8 (%50)	8 (%50)	0 (%0)	0 (%0)

يتبيّن من الجدول رقم **(20)** مايلي:

أنّه في نهاية العلاج مريضان فقط من أصل 18 مريض في مجموعة حمض الأزيليك حقّقا استجابة ضعيفة، و9 مرضى حقّقوا استجابة متوسّطة، و3 مرضى حقّقوا استجابة جيّدة، و 4 مرضى حقّقوا استجابة جيّدة جدّاً، و8 مرضى من أصل 16 مريض من مجموعة الكيتوكونازول حقّقوا استجابة جيّدة، و 8 مرضى حقّقوا استجابة جيّدة جدّاً.

ثالثاً:التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة في عيّنة البحث:

قمنا بملاحظة ودراسة التّأثيرات الجانبيّة النّاتجة عن المعالجة في كلّ من المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية في عيّنة البحث، تضمنّت التّأثيرات الجانبيّة الحكّة والحمامى وحسّ الحرق، وكانت جميعها خفيفة وعابرة ولم تستدع إيقاف العلاج، والنّتائج موضّحة في الجدول رقم **(21)**

الجدول رقم **(21)** يبيّن التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة في عيّنة البحث.

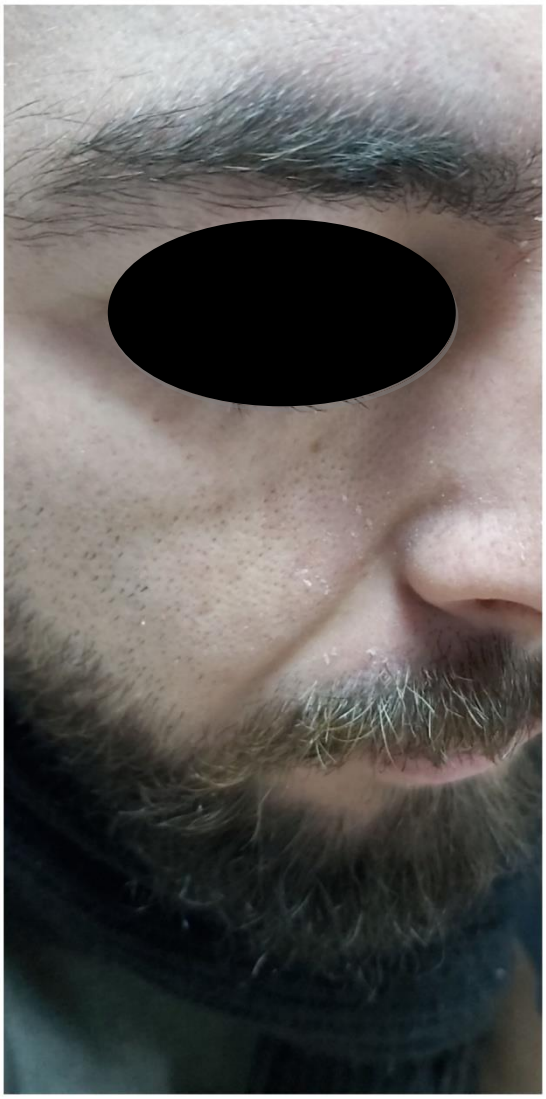
الآثار الجانبيّة للمعالجة	حمض الأزيليك		الكيتوكونازول		P-value*
	العدد	النّسبة	العدد	النّسبة	
الحكّة	5	%27.77	4	%25	0.569
الحمامى	4	%22.22	3	%18.75	0.412
حسّ الحرق	6	%33.33	4	%25	0.365

Chi-square test:*

يتبين من الجدول رقم **(21)** مايلي:

لا يوجد فارق إحصائي دالّ بين المجموعتين بالنّسبة للتأثيرات الجانبية.

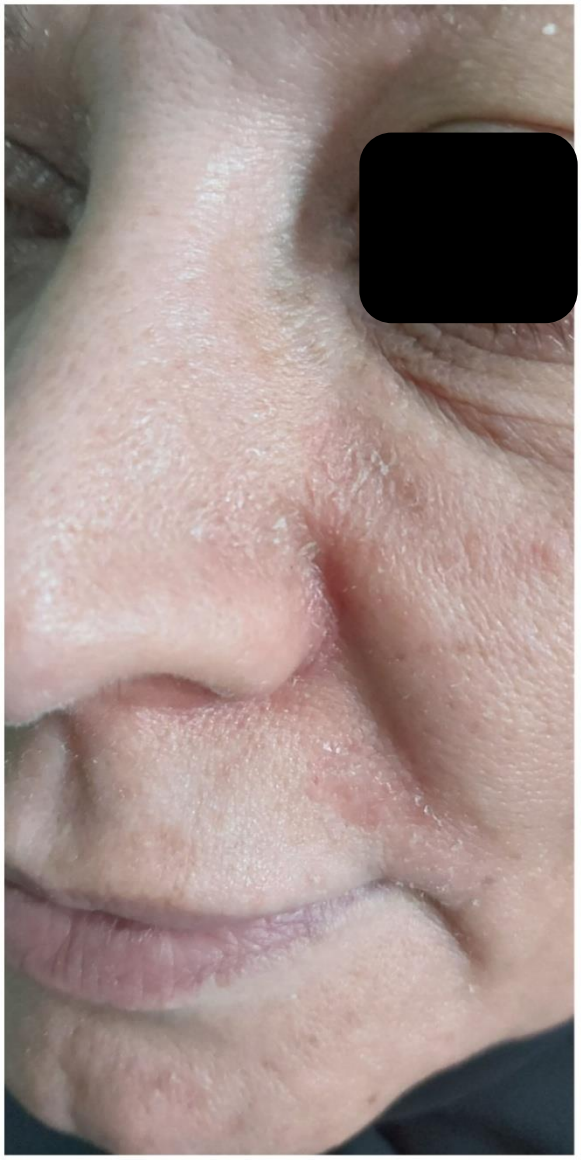
صور بعض المرضى:



صورة رقم **(8)** قبل المعالجة بحمض الأزيليك

صورة رقم **(9)** بعد 6 أسابيع من المعالجة بحمض الأزيليك

صورة رقم **(10)** قبل العلاج بحمض الأزيليك.



صورة رقم **(11)** بعد 6 أسابيع من العلاج بحمض الأزيليك.

صورة رقم **(12)**:

A قبل العلاج بالكيتوكونازول

B بعد العلاج بالكيتوكونازول

مناقشة نتائج الدّراسة:

- لوحظ أنّ التهاب الجلد المثّي أشيع عند الذّكور منه عند الإناث، وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية [146,4,3]، قد تفسر الفروقات الهرمونية بين الجنسين سبب هذا الاختلاف[4]، حيث تؤثر الهرمونات الأندروجينية بشكل كبير في التهاب الجلد المثي[36].
- كما لوحظ أنّ متوسّط أعمار المرضى المصابين بحدود 27.5 سنة وهذ يتوافق مع الدّراسات بأنّه أشيع بعمر الشّباب [147,118,104,3].
- أشيع مناطق إصابة الوجه هي منطقة الثّلم الأنفي الشّفوي وأنسي الحاجب يتلوها المنطقة خلف الأذن وظهر الأنف.
- تفوّق الكيتوكونازول على حمض الأزيليك في تحسين مشعري الحمامى و الحكّة، حيث وجد فارق إحصائيّ هامّ بين كلّ من متوسّطي الحمامى والحكّة بين المجموعتين بعد العلاج لصالح الكيتوكونازول.
- قد يعود سبب ذلك إلى تأثيره القويّ المضادّ للملاسيزيا[142] وبالتّالي تأثير غير مباشر مضادّ للالتهاب حيث قد تكون الملاسيزيا هي المسبّبة لهذا الالتهاب[148].

بالإضافة لتأثيره القوي المضادّ للالتهاب حيث يثبط انتاج أوكسيد النتريك NO وهذا قد يفسّر تأثيره القويّ المضاد للحمامى[149].

أو قد يعود سبب ذلك إلى أنّ حمض الأزيليك قد يحتاج فترات علاج أطول للوصول إلى النّتيجة المطلوبة أو بسبب تأثيراته الجانبية (حمامى وتخريش).

- كما تفوّق الكيتوكونازول على حمض الأزيليك في تحسين مشعر شدة التهاب الجلد المثّي الكلّي.
- تضمنّت التّأثيرات الجانبيّة حسّ الحرق والحكّة والحمامى، وكانت جميعها خفيفة وعابرة ولم تستدع إيقاف العلاج ولايوجد فارق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة للتّأثيرات الجانبيّة.

المقارنة مع الدّراسات العالميّة:

1- مقارنة ذراع الكيتوكونازول مع ذراع الكيتوكونازول بدراسة Seckin وزملائه في استانبول تركيا:[150]

Seckin D, Gurbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketokonazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Mar;21(3):345-50.

	دراستنا	الدراسة التركية
تصميم الدراسة	دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة مقارنة غير معمّاة.	عشوائية ثنائية التعمية
طريقة العلاج	مقارنة فعالية حمض الأزيليك كريم 15% والكيتوكونازول كريم 2%	مقارنة فعالية الميترونيدازول جل 0.75% والكيتوكونازول كريم 2%
مدة تطبيق الدواء لذراع المقارنة	6 أسابيع	4 أسابيع
عدد مرات تطبيق الدواء يومياً	مرتين	مرتين
عدد المرضى بذراع المقارنة	16 مريض	30 مريض
النسبة المئوية لتحسن مشعر الشدة	بعد 6 أسابيع من العلاج 76% بعد 4 أسابيع من العلاج 62%	بعد 4 أسابيع من العلاج 63%
نسبة المرضى الذين حققوا استجابة واضحة (جيدة جداً وجيدة)	بعد 6 أسابيع من العلاج 100% من المرضى بعد 4 أسابيع من العلاج 81% من المرضى	بعد 4 أسابيع من العلاج 82%
التأثيرات الجانبية	كانت عابرة ولم تستدع ايقاف العلاج الحكة بنسبة 25% حس الحرق 25% الحمامى 19%	تم ايقاف العلاج من قبل مريض واحد بسبب حس الحرق وتوسع الحمامى حس الحرق 19% الحكة 12% الحمامى 4%

نلاحظ أن نتائج الدراستين متوافقة إلا أن التاثيرات الجانبية أشيع في دراستنا ولكنها لم تستدع إيقاف العلاج عند أي مريض.

لا يوجد دراسة مشابهة لدراستنا في دراسة فعالية كريم حمض الأزيليك 15% في علاج التهاب الجلد المثي ومقارنته مع كريم الكيتوكونازول 2%.

تم الاعتراف بحمض الأزيليك كريم 20% من قبل منظمة الغذاء والدواء FDA عام 1995 كعلاج للعد الالتهابي الخفيف لمتوسط الشدة[151].

كما تم الاعتراف من قبل FDA بحمض الأزيليك جل 15% عام 2002 كعلاج للحطاطات الالتهابية والبثرات بالوردية خفيفة لمتوسطة الشدة[152]، حيث أظهرت الدراسات تحسن سريع وفعال وتحمل جيد[153].

أثبتت الدراسات خصائصه المضادة للجراثيم[126] والفطور (بشكل خاص الملاسيزيا) [154]، المثبطة لانتاج الزهم[155]، المضادة للالتهاب[131]، المضادة للتقرن[156] والمعدلة للمناعة[157].

نصح به Bikowski عام 2009 [158]

حيث قام بتطبيقه على مريض 32 سنة مع التهاب جلد مثي على ظهر الأنف، الثلم الأنفي الشفوي، والذقن.
تم تطبيق حمض الأزيليك 15% جل مرتين يومياً على المناطق المصابة وعند مراجعة المريض بعد أسبوعين لوحظ تحسن جيد بالآفات، استمر المريض باستخدامه لعدة شهور دون أية تأثيرات جانبية. وبالتالي أبدى حمض الأزيليك نتيجة فعالة سريعة مع تحمل جيد في علاج التهاب الجلد المثي لدى المريض.

قام بتطبيقه على مريض 67 سنة راجع بتفاقم في التهاب الجلد المثي المشخص له سابقاً، ظهرت الإصابة بمنطقة الجبهة، الحاجبين، المقطب، والثلم الأنفي الشفوي، وخلف الأذن. حيث لم يعد يستجب على الستيروئيدات الموضعية، تم تطبيق حمض الأزيليك جل 15% مرتين يومياً، بعد 4 أسابيع تحسنت الآفات بشكل ملحوظ و تراجعت بشكل شبه كامل.

الخلاصة:

أظهرت هذه الدّراسة أنّ الدّواءين فعّالان وآمنان في علاج التهاب الجلد المثّي ولكن الكيتوكونازول كان أفضل بفارق إحصائيّ هام بينهما.

التّوصيات:

- يمكن استخدام كريم حمض الأزيليك 15% لعلاج التهاب الجلد المثّي خفيف لمتوسّط الشدّة في الوجه عند عدم توافر كريم الكيتوكونازول أو وجود مضاد استطباب لاستخدامه أو التعنيد على العلاجات الأخرى.
- إجراء دراسات على مجموعات أكبر لتعزيز النّتائج التي حقّقتها دراستنا.
- إجراء دراسات ذات مدّة علاج أو متابعة أطول لتحرّي حدوث نكس في المرض أو استمرار نتائج العلاج.
- إجراء دراسات مقارنة بين الكيتوكونازول مع حمض الأزيليك بتركيز 20% أو بسواغ مختلف (جل).
- إجراء دراسات مقارنة بين الكيتوكونازول لوحده والكيتوكونازول بالمشاركة مع كريم حمض الأزيليك.
- العمل على زيادة مطاوعة المرضى والتزامهم بالمعالجة الطّبية الموصوفة وتثقيفهم حول المرض والعلاج وأهمّيّة تطبيق الدواء كما وصف لهم مع عدم الاستعجال في رؤية النتائج.

محدوديّة الدّراسة:

كان جمع عدد كافي من المرضى ومتابعتهم بالشكل الكافي أمراً صعباً، ممّا يقوّض إمكانية تعميم النتائج.

وبالتّالي نحن بحاجة دراسات أوسع تضمّ عدد مرضى أكبر مع التزام المرضى بالمتابعة لفترة كافية لتقييم العلاج.

المراجع:

1- Naldi L, Rebora A. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. N Engl J Med 2009 Jan 22;360(4):387-96.

2- Reider N, Fritsch P.O. Other Eczematous Eruptions. In: Schaffer J.V, Cerroni L, Callen J.B et al. editors Bolognia Dermatology 4th ed.USA: Elsevier; 2018 Chapter 13, p:228-41.

3- Palamaras I , Kyriakis KP , Stavrianeas NG . Seborrhoeic dermatitis: lifetime detection rates. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:524 – 6.

4- Sanders MG, Pardo LM, Franco OH, et al. Prevalance and determinates of seborrheic dermatitis in a middle-aged and eldery population: The Rotterdam study. Br J Dermatol 2018;178:148-53.

5- Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, et al. Seborrheic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. Acta Dermatovenerol Croat. 2008;16(4):226-30.

6- Dantas L, Netto E, Glesby MJ, et al. Dermatological manifestations of individuals infected with human T cell lymphotrophic virus type 1 (HTLV1). Int J Dermatol 2014;53:1098-102

7- Shah P, Sagar PR, Alhumaidi N, et al. Parkinson's Disease and Its Dermatological Associations: Is Your Skin Whispering You a Diagnosis? Cureus. 2020 Aug 22;12(8):e9933.

8- Asoky M, Arica DA. Seborrheic dermatitis review. Turkiye Klinikleri J Dermatol. 2016;26:90-100.

9- Lally A, Casabonne D, Newton R, et al. Seborrhoeic dermatitis among Oxford renal transplant recipients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:561-4.

10- Han ZA, Choi JY, Ko YJ. Dermatological problems following spinal cord injury in Korean patients. J Spinal Cord Med.2015 Jan;38(1):63-7.

11- Yuping R, Kaiwen Z, Wenying H, et al. "Observation of Fungi, Bacteria, and Parasites in Clinical Skin Samples Using Scanning Electron Microscopy. Modern Electron Microscopy in Physical and Life Sciences. 2016:225.

12- Ayhan M, Sancak B, Karaduman A, et al. Colonization of neonate skin by Malassezia species: relationship with neonatal cephalic pustulosis. J Am Acad Dermatol. 2007 Dec;57(6):1012-8.

13- Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, et al. The role of Malassezia spp. In atopic dermatitis. J Clin Med 2015 May 29;4,1217-28.

14- Hay RJ. Malassezia, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. Br J Dermatol 2011;165(Suppl. 2):2–8.

15- Kaneko T, Makimura K, Abe M, et al. Revised culture-based system for identification of malassezia species. J Clin Microbiol. 2007 Nov; 45(11): 3737–42.

16- Li W, Zhang Z-W, Luo Y, et al. Molecular epidemiology, in vitro susceptibility and exoenzyme screening of Malassezia clinical isolates. J Med Microbiol. 2020 Mar;69:436-42.

17- Dawson TL Jr. Malassezia globosa and restricta: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis. J Investig Dermatol Symp Proc. 2007 Dec;12(2):15-9.

18- Patino-Uzcategui A, Amando Y, Cepero de Garcia M, et al. Virulence gene expression in Malassezia spp from individuals with seborrheic dermatitis. J Invest Dermatol 2011;131:2134–6.

19- Faergemann J, Bergbrant IM, Dohse M et al. Seborrheic dermatitis and pitrosporum (Malassezia) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. Br J Dermatol 2001; 144:549-56.

20- Giatanis G, Velegraki A, Mayser P et al. Skin diseases associated with Malassezia yeast: facts and controversies. Clin Dermatol 2013;31:455-63.

21- Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. Malassezia-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Mar 20;10:112.

22- Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, et al. Molecular analysis of Malassezia microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects. J Investig Dermatol. 2008 Feb;128(2):345-51.

23- Pierard FC, Pierard GE, Arrese JE, et al. Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrhoeic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. Dermatology 2001;202(2):171-6.

24- Adalsteinsston JA, Kaushik S, Muzumdar S, et al. An Update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. Exp dermatol. 2020 May;29(5):481-489.

25- 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.

26- 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.

27- Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. J Clin .Investig Dermatol. 2015 Dec; 3(2):10.

28- Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. J Dtsch Dermatol Ges. 2003 Dec;1(12):952-8.

29- Chen P, HE G, Qian J, et al. Potential role of the skin microbiota in Inflammatory skin diseases. J Cosmet Dermatol. 2021 Feb;20(2):400-9.

30- Faergemann J, Bergbrant IM, Dohse M, et al. Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum (Malassezia) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. Br J Dermatol. 2001 Mar;144(3):549-56.

31- Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, et al. The Malassezia genus in skin and systemic diseases. Clin Microbiol Rev 2012;25:106–41.

32- 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 .

33- Vlachos C, Schulte BM, Magiatis P, et al. 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.

34- Veraldi S, Angileri L, Barbareschi M. Seborrheic dermatitis and anti-COVID-19 masks. J Cosmet Dermatol. 2020 Oct;19(10):2464-2465.

35- Han C, Shi J, Chen Y, et al. Increased flare of acne caused by long-time mask wearing during COVID-19 pandemic among general population . Dermatol Ther. 2020;e13704.

36- Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors and treatments: factsand controversies. Clin Dermatol 2013;31:343 – 51.

37- Azimi E, Lerner EA, and Elmariah SB. Altered manifestations of skin disease at sites affected by neurological deficit. Br J Dermatol. 2015 Apr;172(4): 988–93.

38- Astrid R, Jacob P. Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors .Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017;10:87–92.

39- Rietcheck HR, Maghfour J, Rundle CW, et al. A Review of the Current Evidence Connecting Seborrheic Dermatitis and Parkinson's Disease and the Potential Role of oral Cannabinoids. Dermatology.2020 Dec 17:1-6.

40- Higgins EM, Ismail K, Kant K, et al. Skin disease in Gulf war veterans. QJM 2002 Oct;95(10):671-6.

41- Berk T, Scheinfeld N. Seborrheic dermatitis. P T. 2010;35:348-352.

42- Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. J Drugs Dermatol 2003;2:279-99.

43- Bliss SA, Warnock JK. Psychiatric medications: adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatol. 2013 Jan-Feb;31(1):101-9.

44- Valia R G. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006;72:253-255.

45- Kitamura K, Aihara M, Osawa J, et al. Sulfhydryl drug-induced eruption: a clinical and histological study. J Dermatol 2000;17:44-45.

46- Werbel T, Cohen PR.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). 2018 Sep;8(3):495-501.

47- Manjón-Haces JA, Vázquez-Lópes F, Gómez-Díes S, et al. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus Ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. Acta Derm Venereol. 2001 Jun-Jul;81(3):223.

48- Benomar S, Boutayeb S, Afifi Y, et al. Hand-foot syndrome and Seborrheic dermatitis-like eruption induced by erlotinib. Dermatol Online J. 2009 Nov 15;15(11):2.

49- Autier J, Escudier B, Wechsler J, et al. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. Arch Dermatol. 2008 Jul;144(7):886-92.

50- Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, et al. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol.2006 Dec 20;24(36):5786-8.

51- Lacroix JP, Wang B. Prospective Case Series of Cutaneous Adverse Effects Associated With Dabrafenib and Trametinib. J Cutan Med Surg. 2017 Jan/Feb;21(1):54-59.

52- Huang V, Hepper D, Anadkat M, et al. Cutaneous toxic effects associated with vemurafenib and inhibition of the BRAF pathway. Arch Dermatol. 2012 May;148(5):628-33.

53- Van Erp PE, van de Kerkhof PC. Calmodulin levels in psoriasis and other skin disorders. Arch Dermatol Res. 1987;279(3):151-3.

54- 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.

55- Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Serum zinc levels in seborrheic dermatitis: a case-control study. Turk J Med Sci. 2019 Oct 24;49(5):1503-1508.

56- Elish D, Silverberg NB. Infantile seborrheic dermatitis. Cutis. 2006 May;77(5):297-300.

57- Rahimi S, Nemati N, Shafaei-Tonekaboni SS. Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in Patients with Seborrheic Dermatitis: A Case-Control Study. Dermatol Res Pract. 2021 Feb 20;2021:6623271.

58- Aktas Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. An Bras Dermatol. 2020 Mar-Apr;95(2):187-193.

59- Leung Alexander KC, and B. Barankin. Seborrheic Dermatitis. Int J Pediat Health Care Adv 2015;2(1): 7-9.

60- Wakelin S. Seborrheic dermatitis. In Christopher E. M, Barker J, et al. (eds). Rook's Text Book of Dermatology. 9th ed. 2016; 40: 1-6.

61- Park SY, Kwon HH, Min S, et al. Clinical manifestation and associated factors of seborrheic dermatitis. Eur J Dermatol. 2016 Apr 1;26(2):173-6.

62- Naldi L, Diphoorn J. Seborrhoeic dermatitis of the scalp. BMJ Clin Evid. 2015 May27;2015. pii: 1713.

63- Wolf R, Orion E, Tuzun Y. Periorbital (eyelid) dermatitides. Clin Dermatol 2014;32:131-40.

64- James Q. Del Rosso. Adult Seborrheic Dermatitis. J Clin Aesthet Dermatol. 2011 May; 4(5): 32-38.

65- Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, et al. Seborrheic dermatitis. Dermatol Clin. 2003;21:401-412.

66- Rotsztejn H, Kamer B, Raczy'nska J, et al. Diagnostic difficulties in differentiation between atopic dermatitis and seborrheic dermatitis in infants. Pol Merkur Lekarski. 2005 Nov;19(113):678-80.

67- Sean Whittaker. Erythroderma. In: Dermatology (ed: Bolognia J.L, Schaffer J.V. et al) 4th ed. 2016;1:175-187.

68- 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..

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

70- 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

71- Chatzikokkinou P, Sotiropoulos K, Katoulis A, et al. Seborrhoeic dermatitis – an early and common skin manifestation in HIV patients. Acta Dermatovenereol Croat 2008;16(4):226-30.

72- Mahlangeni GM, Tod BM, Jordaan HF, et al. Clinicopathological Features of Seborrheic-Like Dermatitis in HIV-Infected Adults; A Single

Institutional Descriptive Cross-Sectional Study. Am J Dermatopathol. 2021 Jan 1;43(1):27-34.

73- Nnoruka EN, Chukwuka JC, Anisuiba B. Correlation of mucocutaneous manifestations of HIV/AIDS infection with CD4 counts and disease progression. Int J of Dermatol. 2007 Oct;46 Suppl 2:14-8.

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

75- Sanghvi SY, Schwarz RA. Lenier's disease (erythroderma desquamativum): A review and approach to therapy. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14510.

76- 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.

77- Ascott A, Yu AM, Schmidt M, et al. Association between eczema and major cardiovascular outcomes in population-based studies: a systematic review protocol BMJ Open. 2017; 7(9): e017979.

78- 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.

79- Strumia R. Skin signs in anorexia nervosa. Dermatoendocrinology 2009;1:268-70.

80- Linder D, Dreiher J, Zampetti A, et al. Seborrheic dermatitis and hypertension in adults: a cross-sectional study. Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1450-5.

81- Breunig JA, de Almeida JL, Druiga RP, et al. Scalp seborrhoeic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents. Int J Dermatol 2012;51:46-9.

82- Imamoglu B, Hayta SB, Guner R, et al. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2016 Dec 30;1(1):e158-e161.

83- Di Nunno D, Laghi A, Troiani G, et al. Cutaneous manifestations in an Italian military COVID hub. G Ital Dermatol Venereol. 2020 Oct;155(5):632-635.

84- Al-Dhalimi MA. Neonatal and infantile erythroderma: A clinical and follow-up study of 42 cases. J Dermatol. 2007 May ;34(5):302-7.

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

86- Poindexter GB, Burkhart CN, Morrell DS. Therapies for pediatric seborrheic dermatitis. Pediatr Ann. 2009;38(6):333-338.

87- Falusi OO. Seborrhea. Pediatr Rev 2019;40:94.

88- التهاب الجلد المثّي عند الأطفال- بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية- د.ابراهيم حبوب- بإشراف الدكتور المدرس: عمر ليلا.2010

89- Gary G. Optimising treatment approaches in Seborrheic Dermatitis .J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Feb;6(2):44-49.

90- Barak-Shinar D, Green LJ. 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.

91- Okokon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, et al. Topical antifungals for seborrheic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev 2015 May 2;(5):CD008138.

92- Ratnavel RC, Squire RA, Boorman GC. Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrhoeic dermatitis. J Dermatolog treat. 2007;18(2): 88-96.

93- J. R. Schwartz. Treatment of seborrheic dermatitis of the scalp, Journal of Cosmetic Dermatology, vol. 6, no. 1, pp. 18–22, 2007

94- Ortonne JP, Nikkels AF, Reich K, 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. Br J Dermatol. 2011 Jul;165(1):171-6.

95- Vincenzi C, Tosti A. Efficacy and Tolerability of a Shampoo Containing Broad-Spectrum Cannabidiol in the Treatment of Scalp Inflammation in Patients with Mild to Moderate Scalp Psoriasis or Seborrheic Dermatitis. Skin Appendage Discord. 2020 Nov;6(6):355-361.

96- Draelos ZD, Feldman SR, Butner V, et al. 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.

97- Azimi H, Golforoushan F, Jaberian M, et al. 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.

98- Gold MH, Bridges T, Avakian EV, et al. An open-label study of naftifine 1% gel in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp. J Drugs Dermatol 2012;11:514-18.

99- Balighi K, Ghodsi SZ, Daneshpazhooh M, et al. 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):107-10.

100- Kim TW, Mun JH, Jwa SW, et al. Proactive treatment of adult facial seborrhoeic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment: randomized, double-blind, vehicle-controlled, multi-centre trial. Acta Derm Venereol 2013;93:557-61 .

101- Tatlican S, Erwn C, Oktay B, et al. Experience with repetitive use of pimecrolimus: exploring the effective and safe use in the treatment of relapsing seborrheic dermatitis. J Dermatolog Treat. 2010 Mar;21(2): 83-5.

102- Koc E, Arca E, Kose O, et al. An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. J Dermatolog Treat. 2009;20(1):4-9.

103- Parsad D, Pandhi R, Negi KS, et al. Topical metronidazole in seborrheic dermatitis–a double-blind study. Dermatology. 2001;202(1):35-7.

104- فعالية الميترونيدازول الموضعي بتركيز 1% في علاج التهاب الجلد المثّي في الوجه – بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدّراسات العليا في الأمراض الجلدية – د.رؤى الحطّاب – بإشراف الأستاذة الدّكتورة لينة الحاج ابراهيم . 2016.

105- Dreno B, Chosidow O, Revuz J, et al. Study Investigator Group. Lithium 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicentre randomized study. Br J Dermatol 2003;186:1230–6.

106- Ballanger D, Tenaud I, Volteau C, et al. Anti-inflammatory effects of lithium gluconate on keratinocytes: a possible explanation for efficiency in seborrhoeic dermatitis. Arch Dermatol Res 2008;300:215–23.

107- Sobhan M, Gholampoor G, Firozian F, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin 5% lotion and betamethasone 0.1% lotion in the treatment of scalp seborrheic dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019 Apr 29;12:267-275.

108- Fabrocini G, Cantelli M, MOnfrecola G. Topical nicotinamide for seborreic dermatitis: an open randomized study. J Dermatolog Treat 2014;25:241–5.

109- 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

110- Fabrocini G, Cantelli M, MOnfrecola G. Topical nicotinamide for seborreic dermatitis: an open randomized study. J Dermatolog Treat 2014;25:241–5.

111- 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

112- Garg A, Singh C, Pradhan D, et al. Topical application of nanoparticles integrated supramolecular hydrogels for the potential treatment of seborrheic dermatitis. Pharm Dev Thechnol. 2020 Jul;25(6):748-756.

113- Campione E, Mazzalli S, Lanna C, et al. The Effictiveness of a New Topical Formolation containing GSH-C4 and Hyaluronic Acid in Seborrheic Dermatitis: Preliminary Results of an Exploratory Pilot Study. Clin Cosmot Investig Dermatol 2019; 12:881.

114- Comert A, Bekirolgu N, Gurbuz O, et al. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2007;8:253-8.

115- Gupta AK, Richardson M, Paquet M. Systematic review of oral treatments for seborrheic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2014;28:16-26.

116- دراسة مقارنة بين فعالية الإيتراكونازول والتربينافين فموياً في علاج التهاب الجلد المثّي متوسط لشديد الدّرجة – بحث علمي أعدّ لنيل درجة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلدية والزهرية أعد في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق دعاء سعد الدين إشراف أ.م.د لينة الحاج ابراهيم 2017

117- Souza Leão Kamamoto C, Sanudo A, Hassun KM, et al. Low-dose oral isotretinoin for moderate to severe seborrhea and seborrheic dermatitis: a randomized comparative trial. Int J Dermatol. 2017 Jan;56(1):80-5.

118- فعالية الجرعات المنخفضة من الإيزوتريتينوئين الفموي في علاج التهاب الجلد المثّي المتوسط إلى الشّديد. بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الجلدية والزهرية، أعدّ في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق هبة غسّان العلبي، بإشراف: أ.م.د منال صلاح الدين محمد،2019.

119- Cohen SR, Gordon SC, Lam AHm Rosmarin D. Recalcitrant Seborrheic Dermatitis Successfully Treated With Apremilast. J Cutan Med Surg. 2020 Jan/Feb;24(1):90-91.

120- Hu YB, Song XZ. Successful treatment with oral hydroxychloroquine of seborrgeic dermatitis in a patient with AIDS. Clin Exp Dermatol. 2020 oct 6.

121- Pirkhammer D, Seeber A, Honiggmann H, et al. 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

122- Kwon SH, Jeong MY, Park KC, et al. A new therapeutic option for facial seborrhoeic dermatitis: indole-3-acetic acid photodynamic therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:94-9 .

123- Gu RL, Wang SQ. Clinical study on treatment of facial seborrheic dermatitis with intense pulsed light combined with 30% supramolecular salicylic acid. Clinics (Sao Paulo). 2020 Nov 11;75:e1875.

124- Khakimov B, Jespersen BM, Engelsen SB. Comprehensive and comparative metabolic profiting of wheat, barley, oat and rye using gas chromatography-mass spectrometry and advanced chemometrics. Foods. 2014;3:569-585.

125- Akhavan A, Bershad S. Topical acne drugs: review of clinical properities, systemic exposure, and safety. Am J Clin Dermatol. 2003;4(7):473-92.

126- Frampton JW, Wagstaff AJ. Azelaic acid 15% gel in the treatment of papulopustular rosacea. Am J Clin Dermatol. 2004;5:57-64.

127- National center for Biotecnology Information (2021). PubChem compound Summary for CID 2266, Azelaic acid. Retrieved March 31, 2021 from http://Pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azelaic-acid.

128- Hashim PW, Chen T, Harper JC, et al. The Efficacy and safety of Azelaic Acid 15% Foam in the Treatment of Facial Acne Vulgaris. J Drugs Dermatol. 2018 Jun 1;17(6):641-645.

129- Mazurek K, Pierzchala E. Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment. J Cosmet Dermatol. 2016 sep;15(3):269-82.

130- Callender VD, ST Surin-Lord S, Davis ES, et al. Postinflammatory hyperpigmentation: Etiologic and therapeutic consedations. Am J Clin Dermatol. 2011 Apr 1;12(2):87-99.

131- Sieber MA, Hegel JKE. Azelaic acid: properities and mode of action. Skin Pharmacol Phyciol. 2014;27:9-17.

132- Mastrofrancesco A, Ottaviani M, Aspite N et al. Azelaic acid modulates the inflammatory response in normal human keratinocytes through PPARgamma activation. Exp Dermatol. 2010;19:813-820.

133- Yamasaki Y, Gallo RL. Azelaic acid gel alters kallikrein 5 and cathelicidin expression in epidermal keratinocytes, critical elements in the pathogenesis of rosacea. J Eur Acad Dermatol 2010;62:AB1.

134- Ozkan M, Durmaz G, Sabuncu I, et al. Clinical efficacy of topical clindamycin phosphate and azelaic acid on acne vulgaris and emergence of resistant co-agulase-negative Staphylococci. Turk J Med Sci 2000;30 483-487.

135- Liu RH, Smith MK, Basta SA, et al. Azelaic acid in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Dermatol. 2006 Aug;142(8):1047-52.

136- Zalewska A. Azelaic acid in hyperpigmented lesions treatment. Case Rep Clin Pract Rev 2002;3:223-27.

137- Azelex (azelaic acid) [prescribing information]. Exton, PA: Almirall, LLC; June 2019.

138- Wolverton SE, ed. Comprehensive dematologic drug therapy. 3rd ed. Pheladelphia: saunders;2012.

139- Nagpal VB, Jain VK, Aggarwal K. Comparative study of oral and topical ketoconazol therapy in pityriasis versicolor. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2003 Jul-Aug;69(4):287-8.

140- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 456201, Xolegel. Retrived March 31, 2021 from http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xelogel.

141- Gupta AK, Foley KA, Versteeg SG. New Antifungal Agents and New Formulations Against Dermatophytes. Mycopathologia. 2017 Feb;182(1-2):127-141.

142- Faergemman J, Borgers M, Degreef H. A new ketokonazole topical gel formulation in seborrheic dermatitis: an updated review of the mechanism. Expert Opin Pharmacother. 2007 Jun;8(9):1365-71.

143- NIZORAL® (KETOCONAZOLE) 2% SHAMPOO package insert from Janssen Phamaceuticals. October 2013.

144- Apasrawirote W, Udompataikul M, Rattanamongkolgul S. Topical antifungal agents for seborrheic dermatitis: systematic review and meta-analysis. J Med Assoc Thai. 2011 Jun;94(6):756-60.

145- Koca R, Altinyazar HC, Esturk E. Is topical metronidazole effective in seborrheic dermatitis? A double-blind study. Int J Dermatol. 2003 Aug;42(8):632-5.

146- Baghestani S, Zare S, Mahboobi AA. Skin disease patterns in Hormozgan, Iran. Int J Dermatol 2005;44:641-5.

147- Gul Ali I, Karaaslan, Özgül, et al. Personality traits and common psychiatric conditions in patients with seborrheic dermatitis. Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo). 2017, vol 44:6-9.

148- Bergbrant I-M, Andersson B, Faergemann J. Cell-mediated immunity to Pityrosporum ovale in patients with seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. Clin Exp Dermatol 1999;24:402-406.

149- Baroni A, Ruocco V, De Paolis P, et al. Ketoconazol inhibits lipopolysaccharide-induced activation of the nitric oxide synthase gene in the murine machrophage cell line J774. Arch Dermatol Res. 1999 Jan;291(1):54-8.

150- Seckin D, Gurbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketokonazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Mar;21(3):345-50.

151- Allergan, Inc. (2003). Azelex (Azelaic acid) cream label. Irvine, CA: Allergan. Retrived from http://WWW.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/20428slr016_azelex_lbl.

152- Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. (2015). Finacea (azelaic acid) foam full prescribing information. Whippany, NJ: Author. Retrived from http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Finacea_foam_PI.pdf

153- Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for populopustular rosacea: results from two vehicle-controlled, randomized phase 3 studies. J Am Acad Dermatol. 2003;48:836-845.

154- Brasch J, Christophers E. Azelaic acid has antimycotic properties in vitro. Dermatology. 1993;186(1):55-58.

155- Stinco G, Bragadin G, Trotter D, et al. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21:320-325.

156- Del Rosso JQ, Baum Ew, Draelos ZD, et al. Azelaic acid gel 15%: clinical versatility in the treatment of rosacea. Cutis. 2006;78(5 Suppl):6-19.

157- Akamatsu H, Komura J, Asada Y, et al. Inhibitory effect of azelaic acid on neutrophil functions: a possible cause for its efficacy in treating pathogenetically unrelated diseases. Arch Dermatol Res. 1991;283(3):162-166.

158- Bikowski J. Facial seborrheic dermatitis: a report on current status and therapeutic horizons. J Drugs Dermatol. 2009 Feb;8(2):125-33.