الجمهوريّة العربيّة السّوريّة
جامعة دمشق
كلّيّة الطّب البشري
قسم الأمراض الجلديّة والزّهريّة

فعاليّة كريم تربينافين 1% في العلاج الموضعي لالتهاب الجلد المثّي في الوجه.

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية.

إعداد: د. ريم فريد حنا

إشراف: أ.م.د. نضال حمادي

أستاذ مساعد دكتور في كلية الطب البشري–جامعة دمشق

2022

شكر وتقدير

أخص بالشكر الجزيل و العرفان كل من أشعل شمعة في دروب عملنا و كل من وقف على المنابر و أعطى حصيلة فكره لينير عقولنا فوجب علينا شكرهم و نحن نخطو خطواتنا الأولى في غمار الحياة ....

الشكر لأعضاء الهيئة التدريسية في قسم الأمراض الجلدية والزهرية.

الشكر المخصوص للأستاذ الدكتور نضال حمادي الذي أشرف على هذا البحث.

و الشكر للسادة الأساتذة أعضاء لجنة الحكم لتفضلهم بمناقشة هذا البحث.

الشكر للعاملين في الجهاز الطبي و الكادر التمريضي و الجهاز الفني و الإداري في هيئة مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق.

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان **(فعالية كريم تريبنافين 1% في العلاج الموضعي لالتهاب الجلد المثي في الوجه)** لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة أخذ بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن الأعمال والنتائج المذكورة كله هي نتيجة مجهود شخصي وبتوجيه من الأستاذ المشرف ,وأن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الإهداء :

إلى من ساندتني في صلاتها إلى قلبها الطاهر ووجهها الملائكيّ إلى طبيبة قلبي و بلسم جروحي إلى الحضن الدافئ و اليد الحنونة.... إلى أمي العظيمة.

إلى من لم يبخل علي بأي شيء إلى تعبه وسنينه الّتي أفناها لأجلي إلى الجبل الصلب الذي أستند عليه إلى الأمن والأمان و مصدر قوتي و تحفيزي للنجاح ....إلى أبي العظيم.

إلى أخوتي وأحبائي الصغار إلى من ساندوني ووقفوا دائما" بجانبي ....إلى أخوتي الغاليين .

إلى من هانت بهم صعاب السّنوات و تجاوزنا مرارة الأيام ....إلى أصدقاء الدّراسة.

من علمني حرفا" كنت له عبدا" إلى كلّ من مَنَّ عليَّ بجهده ووقته وعلمه و ملاحظاته القيمة ....أساتذتي الأفاضل.

الفهرس

الملخص 1

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث 2

الجزء الأول: أدبيات البحث 7

الفصل الأول: التهاب الجلد المثي 8

1- الوبائيّات 8

2- الآليّة الإمراضيّة 9

3- التّظاهرات السّريريّة 18

3- 1. التهاب الجلد المثّي عند الرضّع 18

3- 2. التهاب الجلد المثّي عند البالغين 20

4- التّشخيص التّفريقيّ 24

4- 1. عند الرّضّع 24

4- 2. عند البالغين 26

5- التّشريح المرضيّ 27

5- 1. المرحلة الحادّة 27

5- 2. المرحلة تحت الحادّة 27

5- 3. المرحلة المزمنة 27

6- محددات خاصّة 28

6- 1. التهاب الجلد المثّي عند مرضى الإيدز 28

6- 2. الصّداف المثّي 28

6- 3. الأحميّة التّوسفيّة عند الرضّع(داء لينير) 28

7- الأمراض المرافقة 30

8- الإنذار 30

9- العلاج 31

9- 1. المعالجة الموضعيّة 32

9- 2. المعالجة الجهازيّة 34

9- 3. المعالجة الضّوئيّة 34

الفصل الثاني: التّربينافين الموضعي (Topical terbinafine) 35
1. الاستطبابات 35
2. آليّة التّأثير 35
3. الحرائك الدوائيّة 36
4. الأشكال الصيدلانيّة 36
5. التّأثيرات الجانبيّة 36
6. الأمان عند الحامل 36
7. الأمان عند الأطفال 36
8. الإرضاع 36
9. التّداخلات الدّوائيّة 36
الفصل الثالث: الكيتوكونازول الموضعيّ (Topical Ketoconazole) 37
1- الاستطبابات 37
2- آليّة التّأثير 37
3- التّأثيرات الجانبيّة 38
4- الحرائك الدوائيّة 38
5- الأمان عند الحامل 38
6- الأمان عند الأطفال 38
الجزء الثاني: منهجية البحث 39
الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد 40
مقدمة البحث 40
طرق الدراسة وموادها 40
حجم العيّنات ومجموعتي الدّراسة 42
طريقة إجراء الدّراسة 42
الموافقة المستنيرة 43
الاستبيان 46
كيفيّة تقييم نتائج الدّراسة 47
متابعة المرضى 48
جمع النّتائج وتحليلها الأساليب الإحصائيّة المستخدمة 49

الفصل الثاني: الدّراسة الإحصائيّة 50

1. الدّراسة الوصفيّة 50

1- 1 توزّع المرضى في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة 50

1- 2 توزّع عيّنة البحث وفقاً لجنس المريض وطريقة المعالجة المتّبعة: 51

1- 3 توزّع عيّنة البحث وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى وطريقة المعالجة المتّبعة 52

1- 4 توزّع عيّنة البحث وفقاً لمكان الإصابة وطريقة المعالجة المتّبعة 53

1- 5 توزّع عيّنة البحث وفقاً لدرجة التهاب الجلد المثّي وطريقة المعالجة المتّبعة 53

1- 6 توزّع عيّنة البحث وفقاً لشدّة التهاب الجلد المثّي وطريقة المعالجة المتّبعة 54

2. الإحصاء التحليلي 54

2-1 نتائج المعاينة السّريريّة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والزّيارة المدروسة ومكان الإصابة في عيّنة البحث 55

2-2 دراسة مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي في عيّنة البحث 65

2-3 التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة في عيّنة البحث 69

الفصل الثالث: مناقشة النتائج 72

المقارنة مع الدّراسات العالميّة 73

الخلاصة 77

التوصيات 77

المراجع 78

Abstract 92

فهرس الجداول

جدول رقم (1): التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب العلاج المستخدم واختبار Chi-Square لتوزع العينة حسب العلاج المستخدم 50

جدول رقم (2): توزّع المرضى على مجموعتي الدراسة حسب الجنس وطريقة المعالجة المتّبعة. 51

جدول رقم (3) يبيّن متوسّط أعمار المرضى في عيّنتي الدّراسة. 52

جدول رقم (4): يبيّن توزّع المرضى تبعاً لمكان الإصابة في كلتا المجموعتين قبل العلاج. 53

جدول رقم (5): يبيّن توزّع المرضى تبعاً لدرجة الإصابة في كلتا المجموعتين قبل العلاج. 53

جدول رقم (6): يبيّن توزّع المرضى تبعاً لشدّة الإصابة في كلتا المجموعتين قبل العلاج. 54

جدول رقم (7): يبيّن تكرارات تبدّلات درجة الحمامى في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والزّيارة المدروسة ومكان الإصابة. 55

جدول رقم (8): يوضّح تبدّل مشعر الحمامى الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج. 56

جدول رقم (9): يبيّن تكرارات تبدّلات درجة الوسوف في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والزّيارة المدروسة ومكان الإصابة. 57

جدول رقم (10): يبيّن تبدّل مشعر الوسوف الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج. 59

جدول رقم (11): تكرارات تبدّلات درجة الحطاطات في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والفترة الزمنيّة المدروسة ومكان الإصابة. 60

جدول رقم (12): يوضّح تبدّل مشعر الحطاطات الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج. 61

جدول رقم (13): تكرارات تبدّلات درجة الحكّة في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والفترة الزمنيّة المدروسة ومكان الإصابة. 62

جدول رقم (14): يوضّح تبدّل مشعر الحكّة الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج. 64

جدول رقم (15): الإحصاءات الوصفيّة ونتائج اختبار تحليل التّباين الأحادي لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين الزّيارات المدروسة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة. 65

جدول رقم (16): يبيّن نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية. 66

جدول رقم (17): يبيّن نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشدّة في كلتا المجموعتين بعد أسبوعين و4 أسابيع و 6أسابيع من العلاج. 67

جدول رقم (18): يبيّن نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشدة في كلتا المجموعتين قبل و بعد انتهاء العلاج(بعد 6أسابيع) 67

جدول رقم (19): يبيّن تصنيف النّتائج العلاجيّة حسب نسبة التّحسّن بمشعر شدة التهاب الجلد المثي الكلي 68

جدول رقم (20): يبيّن معدّل الاستجابة في مجموعة التربينافين و مجموعة الكيتوكونازول 68

جدول رقم (21): يبيّن التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة في عيّنة البحث. 69

جدول رقم (22): مقارنة دراستنا مع الدراسة التركية 73

جدول رقم (23): مقارنة دراستنا مع الدراسة الإيرانية 75

فهرس الصور

صورة رقم (1): التهاب جلد مثّي على الفروة عند رضيع (قبّعة المهد). 19

صورة رقم (2): التهاب جلد مثّي منتشر بالثّنيات والجذع والأطراف. 19

صورة رقم (3): التهاب جلد مثّي على الوجه. 21

صورة رقم (4): التهاب جلد مثّي على الصّدر. 22

صورة رقم (5): التهاب جلد مثّي في منطقة الإبط. 23

صورة رقم (6): الصّيغة الكيميائيّة للتّربينافين. 35

صورة رقم (7): الصّيغة الكيميائيّة للكيتوكونازول. 37

صورة رقم (8):) قبل المعالجة بكريم التربينافين.. 70

صورة رقم (9): بعد 6 أسابيع من المعالجة بكريم التربينافين.. 70

صورة رقم (10): قبل العلاج بكريم الأزيليك. 70

صورة رقم (11): بعد 6 أسابيع من العلاج بكريم الأزيليك.. 70

صورة رقم (12): 71

A قبل العلاج بالكيتوكونازول

B بعد العلاج بالكيتوكونازول.

الملخص

المقدمة: التهاب الجلد المثي هوالتهاب جلد مزمن ناكس شائع يصيب نموذجيا المناطق الغنية بالغدد الزهمية كالوجه والفروة ومركز الصدر والثنيات الكبيرة بالجسم, ويعد علاجه ضرورياً نظرا" لبعض الحالات التي تترافق مع حكّة أو حمامى فضلاً عن الآثار النفسية التي يسببها.

هدف البحث: تقييم فعالية كريم التربينافين 1%وأمانه بالمقارنة مع كريم الكيتوكونازول 2% في العلاج الموضعي لالتهاب الجلد المثي في الوجه .

طرق البحث: دراسة تجريبية سريرية عشوائية مقارنة غير معمّاة شملت 40 مريضاً توزّعوا كالتالي:

المجموعة الأولى: 20 مريضاً عولجوا بكريم التربينافين 1% مرتين يوميا" لمدة 6 أسابيع.

المجموعة الثانية: 20 مريضاً عولجوا بكريم الكيتوكونازول 2% مرتين يوميا" لمدة 6 أسابيع.

النتائج: درست النتائج بعد 6 أسابيع فلم يكن هناك فارق إحصائي مهم في نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشّدّة الكلّي بعد انتهاء العلاج بين مجموعة التربينافين (52,42%) و مجموعة الكيتوكونازل (59.06%). تضمنّت التّأثيرات الجانبيّة حسّ الحرق والحكّة والحمامى، وكانت جميعها خفيفة وعابرة ولم تستدع إيقاف العلاج ولايوجد فارق إحصائي مهم بين المجموعتين بالنسبة للتّأثيرات الجانبيّة.

الخلاصة: يمكن استخدام كريم التربينافين 1% لعلاج التهاب الجلد المثّي في الوجه بديلاً فعّالاً مكافئاً لكريم الكيتوكونازول 2% في حال قلة توفره أو وجود مضاد استطباب لاستخدامه أو عند التعنيد على العلاجات الأخرى.

الكلمات المفتاحية: التهاب الجلد المثّي،التربينافين،الكيتوكونازول.

الجزء التمهيدي: الإطار العام للبحث

1.المقدمة Introduction:

يعد التهاب الجلد المثي مرضاً جلدياً حطاطياً وسفياً التهابياً ناكساً شائعاً، يصيب المناطق الغنيّة بالغدد الزّهميّة، كالوجه والفروة ومركز الصّدر والثّنيات والمنطقة الشّرجيّة التّناسليّة[1].

يتظاهر بلطخ حماميّة وسفيّة، غير واضحة الحدود، ويتميّز بمظاهر سريريّة مختلفة حسب المنطقة المصابة[2].

يقسم التهاب الجلد المثّي حسب المرحلة العمريّة إلى شكلين:

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

الشكل لدى البالغين: ذو سير مزمن، مع ذروة حدوث من العقد الرّابع إلى العقد السّادس[3].

يقدّر انتشار التهاب الجلد المثّي بحوالي 5 % من التّعداد العام، ولكن الدّرجات الخفيفة من وسوف الفروة أكثر شيوعاً، ويصل معدّل انتشارها لحوالي 50%[1].

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

88% من المرضى لديهم إصابة في الوجه، بينما 70% تكون لديهم الإصابة في الفروة[5].

يشاهد التهاب الجلد المثّي عند المصابين بخمج باكر بفيروس نقص المناعة البشريّ المكتسب HIV، وقد يكون العلامة السّريريّة البدئيّة للخمج بالفيروس، ويتراوح معدّل انتشاره بين 30– 83 % عند المرضى إيجابيّي الـــHIV[6]، ويشاهد أيضاً عند المرضى المصابين بفيروس ابيضاض الدّم بالخلايا التائيّة البشريّ1HTLV[7]، ومرضى الاضطرابات العصبيّة مثل داء باركنسون[8]، واضطرابات المزاج[9]، ومرضى زرع الكلية[10]، ومرضى أذيّات النّخاع الشّوكي[11]. لم يحدّد بالضّبط العامل الأساسيّ المسبّب لهذا المرض، لكن هناك عديد من العوامل المتّهمة الّتي تسهم بتطوّره[9]. أهم هذه العوامل هي الملاسيزيا[12]: تغزو الملاسيزيا (عند توفّر الظّروف المناسبة) الطّبقة المتقرّنة لتتفاعل مع الجهاز المناعيّ للمضيف، إمّا مباشرة أو عن طريق وسائط كيميائيّة[13]. كذلك يوجد تأثير لفرط الإفراز المثي والعوامل الفيزيائية[14] والعوامل الهرمونيّة[15]

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[16].

العلاج: في التهاب الجلد المثّي الحادّ على الوجه والجذع يفيد استخدام مضادّ فطريّ موضعيّ من زمرة الإيميدازول مثل كيتوكونازول[17] أوالأليلامين مثل terbinafine[18] و Naftifine للحالات الخفيفة[19].

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[20].

2.هدف البحث Objective:

تقييم فعالية العلاج الموضعي وأمانه بكريم االتربينافين بتركيز 1% في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه ومقارنته مع فعالية الكيتوكونازول الموضعي كريم وأمانه 2%.

3.السؤال البحثي The Research Question:

هل يملك كريم التربينافين 1% فعالية في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه ؟ و هل يوجد فرق في الفعالية بين كريم التربينافين 1% و كريم الكيتوكونازول 2% في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه عندما يطبقان على الآفات مرتين يومياً لمدة 6 أسابيع ؟

4.الفرضية البحثية The Research Hypothesis:

- **فرضية العدم /البطلان Null Hypothesis:**

  - لا يملك كريم التربينافين 1% فعالية في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه.
  - يوجد فرق في الفعالية بين كريم التربينافين 1% و و كريم الكيتوكونازول 2% في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه.

- **الفرضية البديلة Alternative Hypothesis:**

- يملك كريم التربينافين 1% فعالية في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه.
- لا يوجد فرق في الفعالية بين كريم التربينافين 1% و و كريم الكيتوكونازول 2% في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه.

5.أهمية البحث Importance Of This Research:

التهاب الجلد المثي مرض مزمن شائع يصيب الوجه إصابة أساسية له تأثير نفسي على نوعية حياة المرضى ورضاهم عن أنفسهم، كونه مرضاً عرضياً ومؤثراً على الناحية الجمالية، لذا وجب الاهتمام به ورفض إهماله ومعالجته وتقييم أدوية جديدة في تدبيره للحصول على وسيلة علاجية آمنة و فعالة و ذات تكلفة منخفضة و تأثيرات جانبية قليلة وأظهر كريم التربينافين استجابة علاجية مثيرة للإعجاب مقارنة أو إضافة إلى العلاجات التقليدية المستخدمة في علاج التهاب الجلد المثي مع استجابة سريرية مهمة و تأثيرات جانبية طفيفة و عابرة لا تستدعي أيقاف العلاج .

6.محدوديات البحث Limitations of This Research:

- تشخيص التهاب الجلد المثي وتقييم الشفاء سريرياً دون تأكيد نسيجي.
- كما هو الحال في الممارسة اليومية، يطبق العلاج من قبل المشاركين أنفسهم، مما يعتمد على تذكر المريض والتزامه مقارنة بالعلاجات المطبقة تحت رقابة المتخصصين الصحيين.
- كان جمع عدد كاف من المرضى ومتابعتهم بالشكل الملائم أمراً صعب المنال مما يقوض إمكانية تعميم النتائج، وبالتالي نحن بحاجة لدراسات أوسع تضم عدد مرضى أكبر مع التزام المرضى بالمتابعة لمدة كافية لتقييم فعالية العلاج.

7.الدّراسات المرجعيّة وخلاصتها:

عند مراجعة الأدبيات تبين أن عدداً قليلاً من الدراسات أجريت على فعالية التربينافين الموضعي في علاج التهاب الجلد المثي بينما قُيم تقييماً أفضل في علاج سعفة الجسد و سعفة القدم و السعفة الإربية وأبدى استجابة علاجية جيدة جداً [127,128].

ومن الدراسات التي أجريت على فعالية التربينافين الموضعي في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه:

1. الدراسة التي أجريت في تركيا عام 2005 من قبل الباحث Dr.Kamer Gündüz و زملائه :

Gündüz K, Inanir I, Sacar H. Efficacy of terbinafine 1% cream on seborrhoeic dermatitis. J Dermatol 2005.1

قيمت الدراسة التركية الي شملت 35 مرضاً فعالية كريم التربينافين 1% في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه عندما يطّبق مرتين يومياً لمدة 4 أسابيع و بيّنت نتائج الدراسة أن العلاج حقق استجابة جيدة جداً بنسبة 32,3% و تحسن في مشعر الشدة الكلّي بنسبة 65% من المرضى الذين بلغ عددهم النهائي 31مريضاً بعد انسحاب 4 مرضى من الدراسة بسبب التأثيرات الجانبية مع تناقص إحصائي مهم في كلّ من مشعر الحمامى و الوسوف و الارتشاح و مشعر الشدة الكلي في كل زيارة مع زيادة رضى المرضى على الاستجابة للعلاج خلال الزيارات المتتالية[149].

2. االدراسة التي أجريت في إيران عام 2013 من قبل الباحث Hamideh Azimi و زملائه:

Azimi, Hamideh et al. “Efficiency of terbinafine 1% cream in comparison with ketoconazole 2% cream and placebo in patients with facial seborrheic dermatitis.” .The Journal of dermatological treatment, 6 Jun. 2013

قيمت الدراسة الإيرانية فعالية كريم تربينافين 1% بالمقارنة مع كريم الكيتوكونازول 2% و الدواء الغفل في علاج التهاب الجلد المثي في الوجه و شملت العينة 90 مريضاً انسحب منهم 7 مرضى بسبب التأثيرات الجانبية وزعوا بطريقة عشوائية معمّاة في ثلاث مجموعات تبعاً لطريقة العلاج شملت كل مجموعة 30

مريضاً تم طبق العلاج أيّاً كان مرتين يومياً لمدة 4أسابيع فقط و قد استمرت الدراسة لمدة 12أسبوعاً لتحري النكس بعد إيقاف العلاج و بيّنت النتائج عند نهاية الأسبوع 12 انخفاض المتوسط الحسابي الكلّي لمشعر الشّدة ا من 5,04إلى 1,78 في مجموعة التربينافين ومن 5,04 إلى 1,81 في مجموعة الكيتوكونازول و من 4,97 إلى 3,73 في مجموعة الدواء الغفل مما يدل أن كلاً من كريم التربينافين 1% و كريم الكيتوكونازول 2% آمنان و فعّالان في علاج التهاب الجلد المثّي في الوجه بنسبة أكبر عند المقارنة مع الدواء الغفل($p=0,003$) مع أنه لا يوجد فارق إحصائي مهم بين مجموعة التربينافين و مجموعة الكيتوكونازول ($p>0,05$)مما يدل أن الدوائين لهما نفس الفعالية العلاجية في علاج التهاب الجلد المثي أمّا فيما يخص التأثيرات الجانبية و معدل النكس لم يكن هناك فارق إحصائي مهم بين المجموعات الثلاثة[132] .

الجزء الأول

أدبيات البحث

الفصل الأول: التهاب الجلد المثي

يعد التهاب الجلد المثي من أكثر الأمراض الجلدية شيوعاً، وهو 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].

1. الوبائيّات:

يقسم التهاب الجلد المثّي حسب المرحلة العمريّة إلى شكلين:

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

2. الآليّة الإمراضيّة:

لم يحدّد بالضّبط العامل الأساسيّ المسبّب لهذا المرض، لكن هناك العديد من العوامل المتّهمة الّتي تسهم 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 الخمائر تعد 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 عقيماً عامّة، ثمّ يبدأ باكتساب الفلورا خلال أوّل ثلاثة أشهر من الحياة، بينما يقترح باحثون اكتساب الوليد لها عند عبوره في أثناء الولادة، و سُجّل وجودها عند 13- 15% من الولدان خلال الأسبوع الأوّل من الحياة، إضافة 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، و 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:**

تعد الأنواع *M.restricta* و *M.globosa* (وهما نمطان مصليّان من *M.furfur*) الأكثر اتّهاماً في التهاب الجلد المثّي؛ عزلا بكثافة من فروة المصابين، إضافة لإمراضيّتهما في النّخالية المبرقشة ونخاليّة الرّأس.

تعدّ *M.sympodialis* أكثر أنواع الملاسيزيا تواتراً في المشاهدة عند البشر بوصفها نبيات طبيعية، و أظهرت دراسة وبائيّة أنّ 97% من الأفراد البالغين الطبيعيّين هم حملة لها في الفروة، بينما 92% هم حملة لها في منطقة الجذع[14].

- **الزّرع:**

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

إنّ هذه العضيّة محبّة للدّسم محبة مجبرة، 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[15].

- **الاستقلاب:**

تفرز الملاسيزيا أنزيمات متنوّعة، مثل اللّيباز (Lipase)، البروتياز (Protease)، فوسفاتاز (Phosphatase)، وغليكوزيداز (Glycosidase) فتساعدها 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 حموضاً دسمة حرّة[16].

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

وجود الملاسيزيا بكثافة في مناطق الجلد الغنيّة بالدّهون هو المسؤول عن إمراضيّتها، و 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 مباشرةً أو عن طريق وسائط كيميائيّة[21].

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

يعد نشاط الغدد الزّهميّة عاملاً مؤهّباً 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 ضموراً في الغدد الزّهميّة، كما أنّ بشرة المصابين تحمل مستويات عالية من الشّحوم الثّلاثيّة TG والكوليسترول، هذه العوامل جميعها دفعت الباحثين لاتّهام الإفراز المثّي بالإسهام في إحداث هذا المرض [28,27].

4. المناعة:

تتفاعل الملاسيزيا مع الخلايا التي يتعزّز وجودها بالجلد بالحالات الالتهابيّة، مثل الخلايا الكيراتينيّة والخلايا المتغصّنة والبالعات، فتقوم 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 تأثيراً 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 و3-indole-carbaledhyde في جلد المرضى مع التهاب جلد مثّي مترافق مع *M.restricta*. تعمل هذه المستقلبات روابط 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 أثر التّقلبات المناخيّة في حدوث تفاقم لهذا المرض، و يسوء في الشّتاء وبداية الرّبيع، بينما تحدث الأشعّة فوق البنفسجيّة الّتي مصدرها الشّمس تحسّناً، وبالتّالي يتحسّن المرض في فصل الصّيف ما لم

تكن درجة الحرارة والرّطوبة شديدتين، و 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 الدفء 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 لأوقات طويلة يوميّاً؛ فإن 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:

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

- يشاهد التهاب الجلد المثّي عند الرّضّع و 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 تحسناً كبيراً في أثناء الحمل.
- أشيع عند الذّكور في جميع الفئات العمريّة منه عند الإناث.
- التهاب الجلد المثّي شائع عند الرّجال الكهول والنّساء ما بعد سنّ الضّهي، فإن فعاليّة الغدد الزّهميّة تنشّط بالأندروجين وتتثبّط بالإستروجين المبيضيّ، ولذلك فتطوّره بعد سنّ الضّهي ناتج عن نقص إنتاج الإستروجين المبيضيّ[36].

7. اضطرابات النّقل العصبيّ:

ترتبط عديد 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 تسهم 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 أثر 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 مشعراً انفعاليّاً 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 الّتي تعد 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 Cمعالجين 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:

اقترح بأنّ فرط التّكاثر البشرويّ أو عسر التّقرن الذي يحدث في التهاب الجلد المثّي عائد إلى زيادة نشاط الكالموديولين، الّذي يشاهد أيضاً في الصّداف، هذا ما يفسّر تحسّن المرض على الأدوية المنظّمة لعمليّة التّقرن مثل حمض الأزيليك[53].

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 التي 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:

درس ترافق التهاب الجلد المثّي مع الاحتشـار بالدّويديّة الجريبية، و لوحظ ارتفاع أعداد الدّويديّة الجريبية عند مرضى التهاب الجلد المثّي مقارنة بالأشخاص السّليمين.

قد تســـهم الدّويدية الجريبيّة بتطوّر المرض، عن طريق تفعيل الجهاز المناعي، تفعيل الالتهاب، أو التّغيّرات المحدثة بالأجربة الشّعريّة، ولكن لايزال غير مؤكّد فيما إذا كانت السّبب لحدوث المرض. يجب أخذها بالحسبان في الحالات المعنّدة على العلاج[58].

3. التّظاهرات السّريريّة:

3- 1. التهاب الجلد المثّي عند الرضّع:

يظهر الاندفاع عامة بين الأسبوع الثّاني والشّهر السّادس من الحياة، ولكن ظهوراً أشيع بين الأسبوع الثّالث والأسبوع الثّامن، وهو يتناسب مع العمر الّذي يزيد فيه إفراز المثّ، و 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 متمادية، 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.

يعد بعضهم قبّعة المهد cradle cap مرضاً منفصلاً عن التهاب الجلد المثّي عند الولدان، فيما يعدها بعضهم 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 ظهوراً متزامناً في الوجه والفروة والمنطقة الحفاضيّة، ويميل للانتشار بسرعة خفيفة ليشمل الفروة والوجه والعنق والمنطقة الحفاضيّة والمنطقة الإبطيّة.

الحالة العامّة للرّضـيع تكون جيّدة والحكّة خفيفة نسـبيّاً على عكس التهاب الجلد التّأتّبي، ولا يحدث اضـطراب في النّوم والتّغذية[60,59].

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

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

3- 2. التهاب الجلد المثّي عند البالغين:

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 شكلاً مقوّساً أو ورقياً وسفياً.

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[2] .

الفروة:

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 جزءاً 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[62].

الوجه:

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

التهاب حوافّ الأجفان شائع، و 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[63,2].

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

الجذع:

تكون الآفة البدئيّة 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 اندفاع حماميّ وسفيّ معمّم، شبيه إلى حدّ ما بالنخاليّة الورديّة ولكن أكثر شدّة، في حالات خاصّة قد يشمل العنق فوق خطّ الشّعر، وهو ليس حاكا خاصةّ، ويشفى شفاءعفوياً، ولكن أبطأ من النّخاليّة الورديّة.

عند بعض المرضى قد تصبح الآفات صدافيّة الشّكل[64].

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

الثّنيات:

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

قد يتطّور التهاب جلد نازّ تطوراً ثانويّاً؛ 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، تطوراً أقلّ في الأماكن الأخرى، لويحات سميكة حمراء داكنة وسفيّة صدافيّة الشّكل[65].

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

4. التّشخيص التّفريقيّ:

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

4- 1. عند الرّضّع:

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

لكنّ عديداً من الولدان الّذين شخصوا 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 كافِية 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 تحولاً تدريجيّاً إلى التهاب جلد تأتّبيّ وصفيّ، هذه الملاحظة قادت الكثير إلى عد 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 انتشاراً واسعاً 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 تظاهراً شبيهاً بالتهاب الجلد المثّي، وخاصّة في 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 خاصّةً في الثّنيات الذّانية والمنطقة خلف الأذن.

إضافة إلى ذلك قد يوجد 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 الذّانية، 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 سيطرة خاصّة ومنها الاختلاجات، والتّأخّر الرّوحي الحركيّ، ونقص المقوّية، والرّنح[67,66].

4- 2. عند البالغين:

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 اندفاعاً يشبه التهاب الجلد المثّي[68].

5. التّشريح المرضيّ:

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

تفقد 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.

5- 1. 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، ويحدث 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.

5- 2. 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.

5- 3. 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[69].

6. محددات خاصّة:

6- 1. التهاب الجلد المثّي عند مرضى الإيدز:

يعد التهاب الجلد المثّي من التّظاهرات الأشيع والأبكر عند المرضى المصابين بفيروس عوز المناعة البشريّ المكتسب HIV، ويمكن له أن يبدأ بالظّهور بمجرّد أن ينقص تعداد اللّمفاويّات التّائيّة نمط الـ CD4 عن 500خليّة/مم^3، كما يحدث عادة تفاقم لالتهاب الجلد المثّي عند تطوّر المرض.

قد يحدث في وقت مبكّر ويكون 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 تحريضاً ثانويّاً للتّثبيط المناعي، ولوحظ 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، ونلاحظ الإصابة الجريبيّة، يزداد خطل التّقرّن، وقد يوجد عدد أكبر من الخلايا البلازميّة، والعدلات، والغبار النّوويّ ضمن البشرة خطلة التّقرّن، إضافة لوجود النّخر، وتكون أعداد خمائر الملاسيزيا أكبر في جلد مرضى التهاب الجلد المثّي المصابين بالإيدز من مرضى التهاب الجلد المثّي غير المصابين بالإيدز[73].

6- 2. الصّداف المثّي:

استخدم مصطلح الصّداف المثّي Sebopsoriasis لوصف المرضى الّذين يظهر لديهم تراكب للمرضين معاً، وتميل 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 مشابهةً تماماً لآفات الصّداف.

أمّا الخزعة النّسيجيّة تعطي موجودات مشابهة للشّكل المزمن من التهاب الجلد المثّي[74].

6- 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، ويحدث لديه ترفّع حروريّ، فقر دم، إسهال، إقياء، نقص وزن، وقد تصل للموت أحياناً، إن لم تعالج باكراً معالجة مناسبة بالإماهة الوريديّة مع تنظيم الحرارة، إضافة للصّادات عند وجود إنتان جرثوميّ ثانويّ.

يوجد لداء لينيير شكلان: 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].

7. الأمراض المرافقة:

لوحظ ترافق التهاب الجلد المثّي مع بعض الأمراض كنقص التّروية القلبيّة[77]، سوء التّغذية، الصّرع، البدانة، الكحوليّة خاصّةً 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، فظهر التهاب الجلد المثّي عند 4 مرضى (4.2%) من أصل 96 مريضاً مصاباً بفيروس كوفيد 19، تمّت مراقبتهم[83].

8. الإنذار:

يكون الإنذار عند الرّضّع جيّداً حتى دون معالجة، والشّفاء يحدث خلال عدّة أسابيع في معظم الحالات، والنّكس غير شائع بعد الشّفاء، ولكن تبقى النّوب المعمّمة والأحمريّة 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[84] .

9. العلاج:

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 ميكانيكياً، أو بحالّات القرنين منعاً لحدوث تقرحات قد تؤدي لتقوبؤ ثانويّ بالمبيضّات أو العنقوديّات.

بعد الحمام يجب استخدام مضادّات الفطور الموضعيّة، وأبدى الكيتوكونازول الموضعيّ 2% فعاليّة في نسبة عالية من الحالات، فيطبّق مرّة واحدة أو مرّتين يوميّاً، ولمدّة 10- 14 يوماً، 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 مسيطراً.

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].

عند البالغين:

لأنّ 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.

9- 1. المعالجة الموضعيّة:

تعالج القشرة عادة بالاستعمال المنتظم لمستحضرات الشّامبو الطبيّة، 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].

استخدم شامبو حاوي على كانابيديول واسع الطّيف بنجاح في علاج التهاب الفروة في التهاب الجلد المثّي خفيف لمتوسّط الشّدّة، وأبدى تحسّناً 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 خاصّةً في التهاب الجلد المثّي في الوجه، وذلك لتجنّب الاستخدام المفرط للستيروئيدات الموضعيّة[102-100].

استخدم 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 خياراً فعّالاً بديلاً عن الكيتوكونازول في حال قلة 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، وكانت 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، وأبدى نتائج مضادّة للفطور ومضادّة للالتهاب أفضل من المعلّق الصّرف وقد يكون له نتائج واعدة بالمستقبل[112].

استخدم مستحضر موضعي يحتوي على ن-بوتانويل غلوتاثيون (GSH-CS) 0.4% ضمن هيالورونيك أسيد 0.25% لعلاج التهاب الجلد المثّي في دراسة على 20 مريضاً، وأبدى تحسّناً ملحوظاً بعد 4 أسابيع[113].

9- 2. 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 التّربينافين 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 الفوسفات دي استراز4 (PDE4) الفمويّ (أبريميلاست) في علاج التهاب الجلد المثّي المعنّد، بعد فشل العلاج على كلّ العلاجات الموضعيّة[119].

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

9- 3. المعالجة الضّوئيّة:

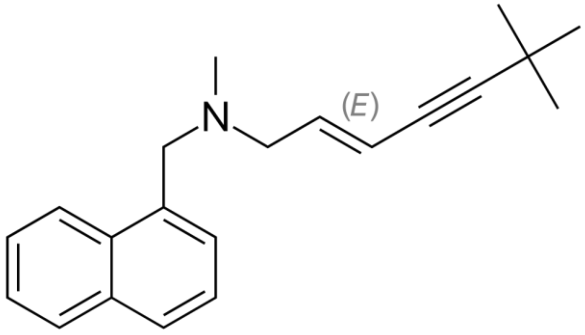
في الحالات غير المستجيبة يمكن استخدام أشواط من المعالجة بالـ UVB أوPUVA[121].

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 فعّالاً في علاج التهاب الجلد المثّي للوجه، وأبدت نتيجة سريعة بدون تأثيرات جانبيّة[123].

الفصل الثاني: التّربينافين الموضعي (Topical terbinafine)

هو مضاد فطري صنعي ذو تأثير قاتل على الخلية الفطريّة، وينتمي لعائلة أليلامين[124].



صورة رقم (6) الصّيغة الكيميائيّة للتّربينافين[124].

1. الاستطبابات:

- له فعالية عالية ضـد الفطور الجلديّة[125]كالشّـعرويّة الحمراء والشّـعرويّة الثّؤلوليّة والشّـعرويّة البنفسـجيّة والبويغاء الكلبيّة والبشـرويّة النّدفيّة[126] و بالتّالي اسـتخدم بفعاليّة في علاج سـعفة الجسـد والسّـعفة الإربية[127] وسعفة القدم[128] وفطار الأظافر[129].
- كما يمتلك فعاليّة أيضاً (في الزجاج) على الخمائر كالمبيضّات البيض الجلديّة والمهبليّة[130].
- ولديه فعاليّة أيضـاً على الملاسـيزيا الفرفريّة[131] المتّهمة في الآليةّ المرضـيّة للنخاليّة المبرقشـة و والتهاب الجلد المثّي وبالتالي لديه فعاليّة علاجيّة في التهاب الجلد المثّي[132].

2. آليّة التّأثير:

- يثبط أنزيم Squalene epoxidase في سـبيل اصـطناع الأرغوسـتيرول مما يؤدي لغياب تشكّل الأرغوستيرول وتراكم السكوالين في الخليّة الفطريّة وبالتالي موتها[133].
- يمتلك التّربينافين فعاليّة مضادّة للالتهاب[134] ويثبّط سبيل Lipoxyginase-5 الإلتهابيّ[135].
- وهنالك دلائل على كون التّربينافين لديه خاصيّة كنس الجذور الحرّة[136].

3. الحرائك الدوائيّة:

- الامتصاص الجهازيّ منخفض تماماً لا يتجاوز 5٪.
- يمتلك التربينافين ألفة عالية للدّســم ، ويخترق الطّبقة المتقرّنة بكفاءة ويبقى فيها مدّة طويلة بعد التّطبيق ، ويبقى بتركيز منخفض حتى 7 أيّام بعد التّطبيق[138,137].

4. الأشكال الصيدلانيّة:

يتوافر التّربينافين الموضعيّ على شكل كريم أومحلول أومحلول بخاخ بتركيز 1%.

5. التّأثيرات الجانبيّة:

- الشّائعة: تقشّر الجلد و الحكّة.
- الأقل شيوعاً: حمامى وحس الحرقة واضطرابات التّصبغ.
- النّادرة: جفاف الجلد والتّهاب الجلد التماسيّ بنوعيّه الأرجيّ والتّخريشيّ والارتكاس الشّروي[138,137].

6. الأمان عند الحامل:

فئة الحمل:B[138].

7. الأمان عند الأطفال:

الأمان والفعاليّة عند الأطفال الّذين أعمارهم أقل من 12 سنة غير مثبتة[138,137].

8. الإرضاع:

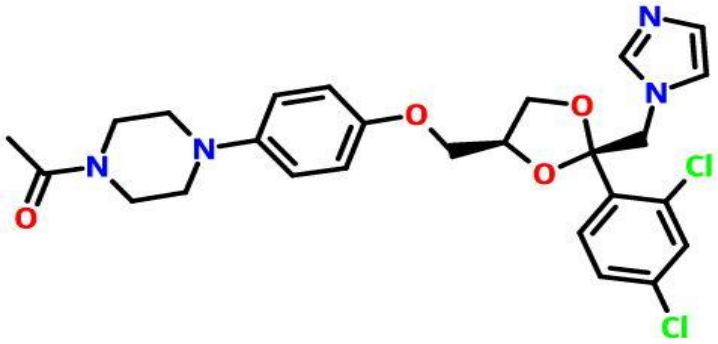
الامتصاص الجهازيّ قليل (<5% من الكمّيّة المطبّقة موضعيّاً)، لذلك فلا يعتقد أنّه يبدي تغيّراً كبيراً في تراكيزه القاعديّة في حليب المرضع، ولكن بالرّغم من ذلك يجب الحذر عند تطبيقه عند المرضع[138,137].

9. التّداخلات الدّوائيّة:

لا يوجد تداخلات دوائيّة مهمّة[138].

الفصل الثالث: الكيتوكونازول الموضعيّ (Topical Ketoconazole)

هو إيميدازول مضادّ فطريّ واسع الطّيف[139].



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

1. الاستطبابات:

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

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

2. آليّة التّأثير:

يثبّط تركيب الإرغوستيرول مثل باقي الآزولات، الّذي 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 والملاسيزيا.

له تأثير موقّف لنموّ الفطور، ولكن بالتّراكيز العالية يصبح قاتلاً للفطور الحسّاسة[142].

3. التّأثيرات الجانبيّة:

- الشّائعة: تخريش، حكّة، حس وخز.
- الأقل شيوعا: حاصة، ملمس شعر غير طبيعي، جفاف جلد، بثرات في جلد الفروة.
- النّادرة: حس حرق، ألم، حمامى[143].

4. الحرائك الدّوائيّة:

- الامتصاص الجهازيّ قليل جدّاً أومعدوم.
- الإطراح بولي بنسبة 0.3 – 1% من الكمية المطبقة، وحتى عندما يطبق على منطقة ملتهبة لا يتجاوز الامتصاص الجهازي 4%[143].

5. الأمان عند الحامل:

فئة الحمل C [143].

6. الأمان عند الأطفال:

الأمان والفعاليّة عند الأطفال الّذين أعمارهم أقل من 12 سنة غير مثبتة[143].

الجزء الثاني:

منهجية البحث

الفصل الأول: مجتمع البحث والمنهج العلمي المعتمد Methodology

مقدّمة البحث:

التهاب الجلد المثّي مرض جلدي مزمن يصيب الوجه إصابة رئيسية.

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 أثر مضادّات الفطور من زمرة الإيميدازول كالكيتوكونازول في معالجة التهاب الجلد المثّي.

صممت هذه الدّراسة لتقييم فعاليّة كريم التربينافين 1%وأمانه ومقارنة هذه الفعاليّة بالكيتوكونازول كريم 2% الدّواء المستخدم منذ مدّة طويلة والمدروس والمعروف بفعاليّته في علاج التهاب الجلد المثّي[144].

طرق الدّراسة وموادّها:

- **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 عامي2021–2022.

❖ **معايير القبول:**

1. مرضى مشخّصون 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 المصابون بجلاد مزمن التهابي آخر(الصّداف، التهاب الجلد التأتبي)
2. المرضى المصابون بالعدّ الشّائع أو الورديّة.
3. الإصابة بالأخماج الفطريّة.
4. المرضى المصابون بداء باركنسون.
5. المثبّطون مناعيّاً أو المصابون 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.
9. المرضى المصابون باضطرابات سلوكيّة.

حجم العيّنات ومجموعتي الدّراسة:

نوع الدّراسة: دراسة تجريبيّة مستقبليّة عشوائيّة مقارنة غير معمّاة.

لتحقيق أهداف الدراسة تم اختيرت عينة عشوائية من المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية – جامعة دمشق، وحدد حجم العينة بحسب القانون التالي:

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B)\right)\left(\frac{z_{1-\alpha}+z_{1-\beta}}{p_A-p_B}\right)^2$$

$$1-\beta = \Phi\left(\frac{|p_A-p_B|}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A}+\frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}} - z_{1-\alpha}\right)$$

$$n = (\frac{p(1-p)}{k} + P(1-P))(\frac{Z_{1-\alpha}+Z_{1-\beta}}{P_A-P_B})^2$$

حيث:

Z: القيمة الجدوليّة المستخرجة من جداول التّوزيع الطبيعي بمستوى ثقة معيّن، وفي الدراسة الحاليّة تم تقدير مستوى الثّقة 95% وهو مستوى ثقة ملائم لمثل هذه الدّراسات الطبيّة.

P: نسبة انتشار المرض لدى المرضى المراجعين.

نطبق المعادلة السابقة فنجد أن حجم العينة المطلوب (40) حالة.

طريقة إجراء الدّراسة:

فرز المرضى إلى مجموعتي الدّراسة:

أعطي كلّ مريضٍ دخل بالدّراسة رقماً حسب تاريخ مراجعته للمشفى (أي ترتيب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى)، ثمّ 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، عولجوا بالتّطبيق الموضعيّ لكريم التربينافين 1% مرّتين يوميّاً، ولمدّة 6 أسابيع.

قيم المرضى قبل البدء بالعلاج وفي نهاية الأسبوع الثّاني والرّابع و السّادس بعد بدء العلاج .

سئل المرضى خلال كلّ مراجعة عن التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة.

أكمل 17 مريضاً الدّراسة وثلاث مرضى لم يكملوا الدّراسة (لم يراجعوا).

المجموعة الثّانية:

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

سئل 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:

شرحت طريقة العلاج بالتّفصيل للمرضى وأخذت موافقتهم بواسطة توقيعهم على ورقة فيما يلي نموذجٍ عنها:

- مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة

دراسة فعاليّة وأمان كريم التربينافين1٪ 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:ريم فريد حنا مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: أ. م. نضال حمادي أخصائيّ بالأمراض الجلديّة والزهريّة و رئيس قسم مشفى الأمراض الجلديّة والزهريّة.

يعد التهاب الجلد المثّي مرضاً شائعاً مزمناً ناكساً، 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 كريم التربينافين1% وأمانه 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 الّذي سيكون محفوظاً لديّ أنا شخصيّاً بحيث لا يطّلع عليه أحد سواي، ستأخذ صوراً فوتوغرافيّةٍ قبل بدء العلاج، ثمّ بعد أسبوعين و 4 أسابيع و 6 أسابيع خلال مدة 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 تشارك 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 ستحفظ في حاسوبٍ محميٍّ بكلمة سرٍّ وموضوعٍ في درجٍ مقفلٍ. ولن يتمكن أحدٌ من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرّئيسيّ .وسوف يجرى إتلاف البيانات كلها بطريقةٍ مسؤولةٍ

فور انتهاء المدة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يحافظ على خصوصيّتك في البيانات المنشورة والمكتوبة كلها النّاتجةعن هذه الدّراسة، كما لن يستخدم 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 الأسئلة كلها 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 ريم حنا جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتّصال بها على الرّقم الخليوي 0959644696 أو على العنوان البريديّ الالكتروني:

Dreemhanna93@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.

<u>الاستبيان:</u>

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**				**أنسيّ 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 في أثناء تطبيق العلاج:

Score index (SI)

كيفيّة تقييم نتائج الدّراسة:

قُيمت شدّة التهاب الجلد المثّي باستخدام المشعر التالي:

Score index (SI)[145]

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

قُيمت أربعة مشعرات سريريّة (الحمامى والوسوف والحكّة والحطاطات) و أعطيت 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 عد: لايوجد حطاطات (0)

عدد الحطاطات 1-5 درجة خفيفة (1)

عدد الحطاطات 5-10 درجة متوسطة (2)

عدد الحطاطات >10 درجة شديدة (3)

قُيمت شدّة الحكّة عبر visual analogue scale (VAS) وهو عبارة عن خطّ طوله 10سم ويعبّر الـــ 0 أنّه لا يوجد حكّة و 10 هي الدّرجة الأشدّ من الحكّة[145].

تبعاً لهذا المقياس سيعد 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، ويمنح المتغير الدرجة (2)]

ثمّ حددت 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]

اختيرت الحالات الخفيفة والمتوسّطة لإدراجها ضمن الدّراسة.

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

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

وكما حسبت نسبة التّحسّن الكلّية للمرضى كما يلي: [145]

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

متابعة المرضى:

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

جمع النّتائج وتحليلها والأساليب الإحصائيّة المستخدمة:

عولجت البيانات باستخدام البرنامج الإحصائيّ (SPSS V26) وجرى التّحليل الاحصائيّ باستخدام الأساليب الإحصائيّة التّالية:

- الجداول التكراريّة (Frequency Tables): وهي جداول تبيّن التّكرار والنّسب المئويّة لكل فئة من فئات المتغيّر المدروس (كالجنس – العمر).
- المخطّطات البيانية (Charts): وهي مخططات القرص (Pie Charts) ومخطّطات الأعمدة (Bar charts) لتوضيح المقارنات والخطوط البيانيّة (Line Charts) لتوضيح تقييم العلاج حسب طريقتيّ العلاج خلال جلسات المراجعة.
- المتوسّط الحسابيّ (Mean) والانحراف المعياريّ (Standard Deviation) وحسبت للمتغيّرات الكميّة (الرقمية) كالعمر.
- اختبار كاي مربّع (Chi – Square): لدراسة دلالة الفروق بين متغيّرين من النوع الإسميّ، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value، مثال: مقارنة تكرارات الجنس (ذكر – أنثى) حسب العلاج المستخدم.
- اختبار ت ستيودنت (T–Test): لدراسة دلالة الفروق بين متّغيرين من الّنوع الكميّ، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value، مثال: مقارنة العمر حسب العلاج المستخدم.
- اختبار ف تحليل التّباين (ANOVA): لدراسة دلالة الفروق بين أكثر من متغيّرين من النّوع الكميّ، ويعتمد هذا الاختبار على قيمة P–Value، مثال: مقارنة مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بعد كل زيارة.
- تدل قيمة P–value:
  - فإذا كانت قيمة P–value أصغر من (.05) هذا يدل على وجود فروق ذات دلالة إحصائيّة.
  - أما إذا كانت قيمة P–value أكبر من (.05) هذا يدل على أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائيّة.

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية

1. الدّراسة الوصفيّة:

أكمل العيّنة 33 مريض من أصل 40 مريض، فسجلت 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 في 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 من الزّيارات المدروسة. وكان توزّع المرضى في عينة البحث كما يلي:

1- 1. توزّع المرضى في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة:

الجدول رقم (1) التوزع التكراري والنسبي لعينة الدراسة حسب العلاج المستخدم واختبار Chi-Square لتوزع العينة حسب العلاج المستخدم

الدواء الموصوف	التكرار	النسبة المئوية	اختبار كاي مربع (Chi-Square)	P-Value
تربينافين	17	51.5%	0.03	0.862
كيتوكونازول	16	48.5%		
المجموع	33	100.0%		

من الجدول رقم (1) نجد:

توزع المرضى إلى مجموعتين 17 مريضاً عولجوا تربينافين (المجموعة الأولى) بنسبة (51.5%)، 16 مريضاً عولجوا بالكيتوكونازول كريم 2% (المجموعة الثّانية) بنسبة (48.5%). باستخدام اختبار (**Chi-Square**) نجد أنّ قيمة **0.862= P-value** وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة 0.05 وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً**

مما سبق نجد أنّ العيّنتين متجانستان في نسبة المرضى المعالجين بالتربينافين والمرضى المعالجين بالكيتوكونازول.

1- 2. توزّع عيّنة البحث وفقاً لجنس المريض وطريقة المعالجة المتّبعة:

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

الجنس		العلاج المستخدم		المجموعة	اختبار كاي مربع (Chi-Square)	P-Value
		تربينافين	كيتوكونازول			
ذكر	العدد	13	11	24	0.248	0.619
	النسبة المئوية	76.5%	68.8%	72.7%		
أنثى	العدد	4	5	9		
	النسبة المئوية	23.5%	31.3%	27.3%		
المجموع	العدد	17	16	33		
	النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%		

من الجدول رقم (2) نجد:

- بلغ عدد المرضى الذكور في عينة الدراسة (24) مريضاً بنسبة (72.7%)، مقابل عدد المرضى الإناث (9) بنسبة (27.3%).
- في المجموعة التي عولجت باستخدام (تربينافين) بلغ عدد المرضى الذكور (13) مريضاً بنسبة (76.5%)، مقابل عدد المرضى الإناث (4) بنسبة (23.5%).
- في المجموعة التي عولجت باستخدام (كيتوكونازول) بلغ عدد المرضى الذكور (11) مريضاً بنسبة (68.8%)، مقابل عدد المرضى الإناث (5) بنسبة (31.3%).

- وبمقارنة تكرارات متغير الجنس حسب العلاج المستخدم باستخدام اختبار **(Chi-Square)** نجد أنّ قيمة **P-value =0.619** وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة 0.05 وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في تكرارات جنس المرضى بين المجموعتين في عيّنة البحث.

مما سبق نجد أنّ العيّنتين متجانستان في نسبة الجنس حسب طريقة العلاج المستخدمة.

1- 3. توزّع عيّنة البحث وفقاً لمتوسّط أعمار المرضى وطريقة المعالجة المتّبعة:

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

	العلاج المستخدم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	T-test	P-Value
العمر	تربينافين	17	29.100	5.900	-0.588	0.561
	كيتوكونازول	16	30.400	6.800		
	الكلي	33	29.75	6.500		

يتبيّن من الجدول رقم **(3)** مايلي:

- بلغ متوسّط أعمار المرضى في مجموعة تربينافين (29.1±5.9) سنة، وفي مجموعة الكيتوكونازول (30.4±6.8) سنة، وفي عيّنة البحث كاملة (29.75±6.5) سنة.
- ويظهر اختبار ت ستودنت أنّ قيمة **P-value=0.561** وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة 0.05 وبالتالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في تكرارات أعمار المرضى بين المجموعتين في عيّنة البحث.

1- 4. توزّع عيّنة البحث وفقاً لمكان الإصابة وطريقة المعالجة المتّبعة:

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

مكان الإصابة		العلاج المستخدم		المجموعة	اختبار كاي مربع (Chi-Square)	P-Value
		تربينافين	كيتوكونازول			
التّلم الانفي الشفوي	العدد	11	12	23	0.148	0.986
	النسبة المئوية	33.3%	35.3%	34.3%		
أنسيّ الحاجب	العدد	9	10	19		
	النسبة المئوية	27.3%	29.4%	28.4%		
ظهر الأنف	العدد	5	5	10		
	النسبة المئوية	15.2%	14.7%	14.9%		
خلف الأذن	العدد	8	7	15		
	النسبة المئوية	24.2%	20.6%	22.4%		

يتبيّن من الجدول رقم **(4)** مايلي:

يظهر اختبار كاي التّربيعي أن قيمة **P-value=0.986** أكبر من قيمة مستوى الدّلالة 0.05 وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في تكرارات مكان الإصابة بين المجموعتين في عيّنة البحث.

1- 5. 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

شدة التهاب الجلد المثي		العلاج المستخدم		المجموعة	اختبار كاي مربع (Chi-Square)	P-Value
		تربينافين	كيتوكونازول			
خفيف	العدد	11	12	23	0.414	0.520
	النسبة المئوية	64.7%	75.0%	69.7%		
متوسط	العدد	6	4	10		
	النسبة المئوية	35.3%	25.0%	30.3%		
المجموع	العدد	17	16	33		
	النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%		

بمقارنة تكرارات متغير شدة التهاب الجلد المثي حسب العلاج المستخدم باستخدام اختبار **(Chi-Square)** نجد أنّ قيمة **P-value =0.520** وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة 0.05 وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** في تكرارات شدة التهاب الجلد المثي بين المجموعتين في عيّنة البحث.

من الجدول السّابق نجد أنّ العيّنتين متجانستان في توزّع درجة التهاب الجلد المثّي بين المجموعتين.

1- 6. 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.

مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي	العلاج المستخدم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	T-test	P-Value
	تربينافين	17	12.800	5.560	-0.062	0.951
	كيتوكونازول	16	12.920	5.220		
	الكلي	33	12.86	5.46		

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 (0.062-)، وبلغت القيمة الاحتماليّة له(0.951)، 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.

2. الإحصاء التحليلي:

جرت 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 حُسبت نسبة التّحسّن الوسطيّة الإجماليّة للمشعرات مجتمعة لتقييم معدّل الاستجابة الوسطيّ الإجماليّ لكلّ مجموعة، ثمّ دُرس تبدل قيم مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي حسب العلاج المتبع.

2- 1 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	الحمامى										اختبار كاي مربع (Chi-Square)	P-Value
			لا توجد حمامى		حمامى خفيفة الشدة		حمامى متوسطة الشدة		حمامى شديدة		المجموع			
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
التّلم الأنفي الشّفوي	قبل العلاج	تربينافين	6	35.3%	2	11.8%	6	35.3%	3	17.6%	17	100.0%	1.257	0.739
		الكيتوكونازول	3	18.8%	2	12.5%	8	50.0%	3	18.8%	16	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	6	35.3%	5	29.4%	4	23.5%	2	11.8%	17	100.0%	0.461	0.927
		الكيتوكونازول	4	25.0%	6	37.5%	4	25.0%	2	12.5%	16	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	9	52.9%	7	41.2%	1	5.9%	0	0.0%	17	100.0%	0.554	0.758
		الكيتوكونازول	7	43.8%	7	43.8%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%		
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	11	64.7%	6	35.3%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	2.146	0.342
		الكيتوكونازول	7	43.8%	8	50.0%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%		
ظهر الأنف	قبل العلاج	تربينافين	12	70.6%	1	5.9%	2	11.8%	2	11.8%	17	100.0%	0.68	0.878
		الكيتوكونازول	11	68.8%	2	12.5%	2	12.5%	1	6.3%	16	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	12	70.6%	2	11.8%	2	11.8%	1	5.9%	17	100.0%	1.344	0.719
		الكيتوكونازول	13	81.3%	1	6.3%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	14	82.4%	3	17.6%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	1.21	0.547
		الكيتوكونازول	13	81.3%	2	12.5%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%		
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	15	88.2%	2	11.8%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.004	0.948
		الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%		
أنسي الحاج		تربينافين	8	47.1%	2	11.8%	4	23.5%	3	17.6%	17	100.0%	0.857	0.767

		قبل العلاج	الكيتوكونازول	6	37.5%	3	18.8%	5	31.3%	2	12.5%	16	100.0%
		بعد اسبوعين	تربينافين	9	52.9%	2	11.8%	4	23.5%	2	11.8%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	7	43.8%	4	25.0%	4	25.0%	1	6.3%	16	100.0%
		بعد 4 أسابيع	تربينافين	10	58.8%	3	17.6%	3	17.6%	1	5.9%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	9	56.3%	5	31.3%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%
		بعد 6 أسابيع	تربينافين	13	76.5%	2	11.8%	2	11.8%	0	0.0%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	12	75.0%	2	12.5%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%
خلف الأذن		قبل العلاج	تربينافين	9	52.9%	3	17.6%	3	17.6%	2	11.8%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	9	56.3%	3	18.8%	2	12.5%	2	12.5%	16	100.0%
		بعد اسبوعين	تربينافين	10	58.8%	3	17.6%	3	17.6%	1	5.9%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	10	62.5%	4	25.0%	1	6.3%	1	6.3%	16	100.0%
		بعد 4 أسابيع	تربينافين	11	64.7%	3	17.6%	3	17.6%	0	0.0%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	12	75.0%	3	18.8%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%
		بعد 6 أسابيع	تربينافين	13	76.5%	4	23.5%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%

		قبل العلاج	الكيتوكونازول	6	37.5%	3	18.8%	5	31.3%	2	12.5%	16	100.0%
0.748	1.221	بعد اسبوعين	تربينافين	9	52.9%	2	11.8%	4	23.5%	2	11.8%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	7	43.8%	4	25.0%	4	25.0%	1	6.3%	16	100.0%
0.632	1.724	بعد 4 أسابيع	تربينافين	10	58.8%	3	17.6%	3	17.6%	1	5.9%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	9	56.3%	5	31.3%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%
0.995	0.01	بعد 6 أسابيع	تربينافين	13	76.5%	2	11.8%	2	11.8%	0	0.0%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	12	75.0%	2	12.5%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%
0.982	0.170	قبل العلاج	تربينافين	9	52.9%	3	17.6%	3	17.6%	2	11.8%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	9	56.3%	3	18.8%	2	12.5%	2	12.5%	16	100.0%
0.774	1.114	بعد اسبوعين	تربينافين	10	58.8%	3	17.6%	3	17.6%	1	5.9%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	10	62.5%	4	25.0%	1	6.3%	1	6.3%	16	100.0%
0.602	1.014	بعد 4 أسابيع	تربينافين	11	64.7%	3	17.6%	3	17.6%	0	0.0%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	12	75.0%	3	18.8%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%
0.412	0.674	بعد 6 أسابيع	تربينافين	13	76.5%	4	23.5%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%
			الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%

تتمة الجدول رقم (7)

2- تغيّر مشعر الحمامى الوسطيّ خلال الزّيارات المتتالية:

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

الزّيارة المدروسة	العلاج المستخدم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	T-test	P-Value
قبل العلاج	تربينافين	17	3.520	1.200	0.155	0.878
	الكيتوكونازول	16	3.450	1.400		
الزيارة الأولى	تربينافين	17	2.980	1.130	0.196	0.846
	الكيتوكونازول	16	2.900	1.220		
الزيارة الثانية	تربينافين	17	2.450	0.930	1.215	0.233
	الكيتوكونازول	16	2.020	1.100		
الزيارة الثالثة	تربينافين	17	1.790	1.000	2.320	0.250
	الكيتوكونازول	16	0.900	1.200		

يتبيّن من الجدول رقم (**8**) ما يلي:

- **لا يوجد فارق دالّ إحصـائيّاً** بالنّسـبة لمشـعر الحمامى قبل العلاج بين المجموعتين (P=0.878) وكذلك **لا يوجد فارق دال إحصـائياً** بين المجموعتين في باقي الزيارات و أيضـاً بعد انتهاء العلاج (الزيارة الثالثة) وبلغت قيمة (P=0.250) و هي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05.
- **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 تربينافين: 49.15%
- مجموعة الكيتوكونازول: 61.16%

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

الجدول رقم (9) يبيّن تكرارات تبدّلات درجة الوسوف في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والزّيارة المدروسة ومكان الإصابة

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة	الوسوف										اختبار كاي مربع (Chi-Square)	P-Value
			لا يوجد وسوف		وسوف خفيفة الشدة		وسوف متوسطة الشدة		وسوف شديدة		المجموع			
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
التّلم الأنفيّ الشّفويّ	قبل العلاج	تربينافين	6	35.3%	6	35.3%	3	17.6%	2	11.8%	17	100.0%	2.972	0.396
		الكيتوكونازول	3	18.8%	4	25.0%	7	43.8%	2	12.5%	16	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	8	47.1%	5	29.4%	3	17.6%	1	5.9%	17	100.0%	1.896	0.594
		الكيتوكونازول	4	25.0%	6	37.5%	5	31.3%	1	6.3%	16	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	10	58.8%	5	29.4%	2	11.8%	0	0.0%	17	100.0%	0.859	0.651
		الكيتوكونازول	8	50.0%	7	43.8%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%		

	بعد 6 أسابيع	تربينافين	14	82.4%	3	17.6%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%	0.267	0.606
		الكيتوكونازول	12	75.0%	4	25.0%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%		
ظهر الأنف	قبل العلاج	تربينافين	11	64.7%	4	23.5%	1	5.9%	1	5.9%	100.0%	1.447	0.695
		الكيتوكونازول	11	68.8%	3	18.8%	2	12.5%	0	0.0%	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	14	82.4%	2	11.8%	1	5.9%	0	0.0%	100.0%	0.007	0.997
		الكيتوكونازول	13	81.3%	2	12.5%	1	6.3%	0	0.0%	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	16	94.1%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%	0.437	0.509
		الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%		
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	16	94.1%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%	0.002	0.965
		الكيتوكونازول	15	93.8%	1	6.3%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%		
أنسي الحاجب	قبل العلاج	تربينافين	8	47.1%	6	35.3%	2	11.8%	1	5.9%	100.0%	0.875	0.831
		الكيتوكونازول	6	37.5%	8	50.0%	1	6.3%	1	6.3%	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	12	70.6%	3	17.6%	2	11.8%	0	0.0%	100.0%	2.515	0.284
		الكيتوكونازول	11	68.8%	5	31.3%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	13	76.5%	3	17.6%	1	5.9%	0	0.0%	100.0%	0.17	0.919
		الكيتوكونازول	13	81.3%	2	12.5%	1	6.3%	0	0.0%	100.0%		
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	15	88.2%	2	11.8%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%	0.004	0.948
		الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%		
خلف الأذن	قبل العلاج	تربينافين	9	52.9%	6	35.3%	1	5.9%	1	5.9%	100.0%	0.971	0.808
		الكيتوكونازول	9	56.3%	6	37.5%	1	6.3%	0	0.0%	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	9	52.9%	7	41.2%	1	5.9%	0	0.0%	100.0%	1.100	0.577
		الكيتوكونازول	10	62.5%	6	37.5%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	15	88.2%	2	11.8%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%	0.004	0.948
		الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%		
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	16	94.1%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%	0.002	0.965
		الكيتوكونازول	15	93.8%	1	6.3%	0	0.0%	0	0.0%	100.0%		

تتمة الجدول رقم (9)

4-تغير مشعر الوسوف الوسطيّ خلال الزيارات المتتالية:

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

الزّيارة المدروسة	العلاج المستخدم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	T-test	P-Value
قبل العلاج	تربينافين	17	3.340	1.430	-0.637	0.529
	الكيتوكونازول	16	3.650	1.360		
الزيارة الأولى	تربينافين	17	2.930	1.210	0.761	0.453
	الكيتوكونازول	16	2.580	1.430		
الزيارة الثانية	تربينافين	17	1.760	1.210	1.481	0.149
	الكيتوكونازول	16	1.190	0.980		
الزيارة الثالثة	تربينافين	17	1.270	0.680	1.948	0.060
	الكيتوكونازول	16	0.840	0.580		

يتبيّن من الجدول رقم **(10)** ما يلي:

- **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الوسوف قبل العلاج بين المجموعتين (P=0.529) وكذلك **لا يوجد فارق دال إحصائياً** قبل العلاج بين المجموعتين في باقي الزيارات وأيضاً بعد انتهاء العلاج(الزيارة الثالثة) وبلغت قيمة (P=0.060) و هي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05.

- **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 تربينافين: 61.98%
- مجموعة الكيتوكونازول: 76.99%

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

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

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة	الحطاطات										اختبار كاي مربع (Chi-Square)	P-Value
			لا توجد حطاطات		حطاطات خفيفة الشدة		حطاطات متوسطة الشدة		حطاطات شديدة		المجموع			
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
اللّثم الأنفي الشّفوي	قبل العلاج	تربينافين	6	35.3%	5	29.4%	4	23.5%	2	11.8%	17	100.0%	1.99	0.370
		الكيتوكونازول	7	43.8%	3	18.8%	4	25.0%	2	12.5%	16	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	8	47.1%	5	29.4%	3	17.6%	1	5.9%	17	100.0%	1.333	0.721
		الكيتوكونازول	9	56.3%	4	25.0%	2	12.5%	1	6.3%	16	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	10	58.8%	5	29.4%	2	11.8%	0	0.0%	17	100.0%	1.726	0.631
		الكيتوكونازول	10	62.5%	5	31.3%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%		
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	12	70.6%	5	29.4%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.476	0.490
		الكيتوكونازول	13	81.3%	3	18.8%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%		
ظهر الأنف	قبل العلاج	تربينافين	12	70.6%	3	17.6%	2	11.8%	0	0.0%	17	100.0%	0.125	0.989
		الكيتوكونازول	10	62.5%	3	18.8%	2	12.5%	1	6.3%	16	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	14	82.4%	2	11.8%	1	5.9%	0	0.0%	17	100.0%	0.280	0.869
		الكيتوكونازول	11	68.8%	4	25.0%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	15	88.2%	2	11.8%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.931	0.628
		الكيتوكونازول	13	81.3%	3	18.8%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%		
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	16	94.1%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.667	0.717
		الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%		
أنسي الحاجب	قبل العلاج	تربينافين	11	64.7%	5	29.4%	1	5.9%	0	0.0%	17	100.0%	1.081	0.782
		الكيتوكونازول	10	62.5%	4	25.0%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	12	70.6%	4	23.5%	1	5.9%	0	0.0%	17	100.0%	1.138	0.566
		الكيتوكونازول	11	68.8%	5	31.3%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%		
		تربينافين	14	82.4%	3	17.6%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.714	0.398

	بعد 4 أسابيع	الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	16	94.1%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	1.250
		الكيتوكونازول	15	93.8%	1	6.3%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.535
خلف الأذن	قبل العلاج	تربينافين	9	52.9%	4	23.5%	4	23.5%	0	0.0%	17	100.0%	0.268
		الكيتوكونازول	9	56.3%	4	25.0%	2	12.5%	1	6.3%	16	100.0%	0.605
	بعد اسبوعين	تربينافين	12	70.6%	3	17.6%	2	11.8%	0	0.0%	17	100.0%	1.250
		الكيتوكونازول	11	68.8%	4	25.0%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%	0.535
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	14	82.4%	3	17.6%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.024
		الكيتوكونازول	13	81.3%	2	12.5%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%	0.876
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	14	82.4%	3	17.6%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.010
		الكيتوكونازول	15	93.8%	1	6.3%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.919

تتمة الجدول رقم (11)

6-تغيّر مشعر الحطاطات الوسطيّ خلال الزّيارات المتتالية:

الجدول رقم (12) يوضّح تبدّل مشعر الحطاطات الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل العلاج وبعده:

الزّيارة المدروسة	العلاج المستخدم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	T-test	P-Value
قبل العلاج	تربينافين	17	2.430	1.160	0.789	0.436
	الكيتوكونازول	16	2.110	1.170		
الزيارة الأولى	تربينافين	17	2.100	1.120	0.547	0.588
	الكيتوكونازول	16	1.900	0.970		
الزيارة الثانية	تربينافين	17	1.420	0.830	0.319	0.752
	الكيتوكونازول	16	1.330	0.790		
الزيارة الثالثة	تربينافين	17	1.120	0.640	1.361	0.183
	الكيتوكونازول	16	0.830	0.580		

يتبيّن من الجدول رقم **(12)** ما يلي:

- **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الحطاطات قبل العلاج بين المجموعتين (P=0.436) وكذلك **لا يوجد فارق دال إحصـــائياً** قبل العلاج بين المجموعتين في باقي الزيارات وأيضـــاً بعد انتهاء العلاج(الزيارة الثالثة) وبلغت قيمة (P=0.183) و هي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05.

- **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 تربينافين: 53.9%
- مجموعة الكيتوكونازول: 60.7%

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

الجدول رقم (13) تكرارات تبدّلات درجة الحكّة في عيّنة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة والمدة الزمنيّة المدروسة ومكان الإصابة

مكان الإصابة	الفترة الزمنية	المجموعة	الحكة										اختبار كاي مربع (Chi-Square)	P-Value
			لا يوجدحكة		حكة خفيفة الشدة		حكة متوسطة الشدة		حكة شديدة		المجموع			
			العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية		
اللّثم الأنفيّ الشّفويّ	قبل العلاج	تربينافين	6	35.3%	4	23.5%	4	23.5%	3	17.6%	17	100.0%	1.1993	0.755
		الكيتوكونازول	3	18.8%	5	31.3%	5	31.3%	3	18.8%	16	100.0%		
	بعد اسبوعين	تربينافين	10	58.8%	3	17.6%	3	17.6%	1	5.9%	17	100.0%	0.976	0.807
		الكيتوكونازول	7	43.8%	4	25.0%	3	18.8%	2	12.5%	16	100.0%		
	بعد 4 أسابيع	تربينافين	10	58.8%	4	23.5%	3	17.6%	0	0.0%	17	100.0%	0.022	0.989
		الكيتوكونازول	9	56.3%	4	25.0%	3	18.8%	0	0.0%	16	100.0%		
	بعد 6 أسابيع	تربينافين	12	70.6%	4	23.5%	1	5.9%	0	0.0%	17	100.0%	1.154	0.562
		الكيتوكونازول	13	81.3%	3	18.8%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%		
ظهر الأنف	قبل العلاج	تربينافين	12	70.6%	3	17.6%	1	5.9%	1	5.9%	17	100.0%	1.348	0.718
		الكيتوكونازول	11	68.8%	3	18.8%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%		
		تربينافين	13	76.5%	2	11.8%	1	5.9%	1	5.9%	17	100.0%	1.211	0.750

		بعد اسبوعين	الكيتوكونازول	12	75.0%	3	18.8%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%	
		بعد 4 أسابيع	تربينافين	14	82.4%	3	17.6%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	1.005
			الكيتوكونازول	15	93.8%	1	6.3%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.316
		بعد 6 أسابيع	تربينافين	16	94.1%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.002
			الكيتوكونازول	15	93.8%	1	6.3%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.965
أنسي الحاجب		قبل العلاج	تربينافين	8	47.1%	5	29.4%	3	17.6%	1	5.9%	17	100.0%	0.789
			الكيتوكونازول	6	37.5%	7	43.8%	2	12.5%	1	6.3%	16	100.0%	0.852
		بعد اسبوعين	تربينافين	9	52.9%	5	29.4%	2	11.8%	0	0.0%	16	94.1%	0.583
			الكيتوكونازول	7	43.8%	7	43.8%	2	12.5%	0	0.0%	16	100.0%	0.747
		بعد 4 أسابيع	تربينافين	13	76.5%	3	17.6%	1	5.9%	0	0.0%	17	100.0%	1.638
			الكيتوكونازول	11	68.8%	5	31.3%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.441
		بعد 6 أسابيع	تربينافين	16	94.1%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.437
			الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.509
خلف الأذن		قبل العلاج	تربينافين	9	52.9%	6	35.3%	1	5.9%	1	5.9%	17	100.0%	0.971
			الكيتوكونازول	9	56.3%	6	37.5%	1	6.3%	0	0.0%	16	100.0%	0.808
		بعد اسبوعين	تربينافين	12	70.6%	4	23.5%	1	5.9%	0	0.0%	17	100.0%	1.553
			الكيتوكونازول	10	62.5%	6	37.5%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.460
		بعد 4 أسابيع	تربينافين	14	82.4%	3	17.6%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.004
			الكيتوكونازول	14	87.5%	2	12.5%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.948
		بعد 6 أسابيع	تربينافين	16	94.1%	1	5.9%	0	0.0%	0	0.0%	17	100.0%	0.002
			الكيتوكونازول	15	93.8%	1	6.3%	0	0.0%	0	0.0%	16	100.0%	0.965

تتمة الجدول رقم (13)

8- تغيّر مشعر الحكّة الوسطيّ خلال الزّيارات المتتالية:

الجدول رقم (14) يوضّح تبدّل مشعر الحكّة الوسطيّ بين مجموعتي الدّراسة قبل وبعد العلاج

الزّيارة المدروسة	العلاج المستخدم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	T-test	P-Value
قبل العلاج	تربينافين	17	4.460	1.970	0.556	0.582
	الكيتوكونازول	16	4.100	1.730		
الزيارة الأولى	تربينافين	17	3.980	1.230	2.428	0.021
	الكيتوكونازول	16	2.960	1.180		
الزيارة الثانية	تربينافين	17	3.260	1.280	4.504	0.001
	الكيتوكونازول	16	1.490	0.940		
الزيارة الثالثة	تربينافين	17	2.300	0.960	3.945	0.001
	الكيتوكونازول	16	1.100	0.770		

يتبيّن من الجدول رقم **(14)** ما يلي:

- **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً** بالنّسبة لمشعر الحكة قبل العلاج بين المجموعتين (P=0.582) ، لكن **يوجد فارق دال إحصـــائياً** بين المجموعتين بعد **الزيارة الأولى** وبلغت قيمة (P=0.021), و كذلك بعد **الزيارة الثانية** وبلغت قيمة (P=0.001) و أيضــاً **بعد انتهاء العلاج(الزيارة الثالثة)** وبلغت قيمة (P=0.001) و هي **أكبر** من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 وهذا الفارق الإحصائي لصالح عينة الكيتوكونازول،**وهذا يدل على تفوّق الكيتوكونازول على التربينافين في تحسين مشعر الحكّة الوسطيّ.**

- **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 تربينافين: 48.43%
- مجموعة الكيتوكونازول: 73.17%

2- 2: دراسة مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي في عيّنة البحث:

1-دراسة تبدل مشعر الشدة ضمن المجموعة الواحدة قبل انتهاء العلاج وبعده:

من أجل التّحقق من وجود فروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين الزّيارات وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة، استخدم اختبار تحليل التّباين الأحادي (One Way Anova)، والنّتائج موضّحة في الجدول رقم (15).

الجدول رقم (15) 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	F	P-value*	دلالة الفروق
المجموعة الأولى تربينافين	قبل العلاج	12.800	1.560	12.63	**0.001**	**يوجد فروق**
	بعد أسبوعين	10.130	1.260			
	بعد 4 أسابيع	8.250	1.490			
	بعد 6 أسابيع	6.490	1.780			
المجموعة الثّانية كيتوكونازول	قبل العلاج	12.920	1.220	23.44	**0.001**	**يوجد فروق**
	بعد أسبوعين	10.050	1.350			
	بعد 4 أسابيع	6.980	2.210			
	بعد 6 أسابيع	5.290	1.360			

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 (0.001) و (0.001) 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 فعّالان في علاج التهاب الجلد المثّي.**

2- 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، استخدم اختبار ت ستودنت للعيّنات المستقلة (independent Samples t test)، ونتائج ذلك موضّحة في الجدول رقم **(16)**

الجدول رقم (16) يبيّن نتائج اختبار ت ستودنت لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية

مشعر شدة التهاب الجلد المثّي	الزّيارة المدروسة	العلاج المستخدم	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	T-test	P-Value
	بدء العلاج	تربينافين	17	12.800	5.560	-0.062	0.951
		كيتوكونازول	16	12.920	5.220		
	الزيارة الأولى	تربينافين	17	10.130	1.260	0.176	0.861
		كيتوكونازول	16	10.050	1.350		
	الزيارة الثانية	تربينافين	17	8.250	1.490	1.946	0.061
		كيتوكونازول	16	6.980	2.210		
	الزيارة الثالثة	تربينافين	17	6.490	1.780	1.839	0.075
		كيتوكونازول	16	5.290	1.360		

يتبيّن من الجدول رقم **(16)** مايلي:

بلغت القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودنت للعيّنات المستقلّة لدراسة الفروق في متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى والمجموعة الثّانية قبل العلاج (P=0.951) و بعد الزيارة الأولى (P=0.861) و بعد الزيارة الثانية (P=0.061) وبعد انتهاء العلاج(الزيارة الثالثة) (P=0.075) وهي أكبر من قيمة مستوى الدّلالة (0.05)، وبالتّالي **لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً في** متوسّط مشعر شدّة التهاب الجلد المثّي بين المجموعة الأولى(التربينافين) والمجموعة الثّانية (الكيتوكونازول) قبل العلاج و خلال الزيارات و بعد انتهاء العلاج .

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

نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشّدّة في **كل زيارة** بعد تطبيق العلاج حسبت بالمعادلة التّالية[145]

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

متوسّط مشعر الشدة قبل تطبيق العلاج

جدول رقم (17) يبيّن نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشدّة في كلتا المجموعتين بعد أسبوعين و4 أسابيع و 6أسابيع من العلاج.

الفترة المدروسة	تربينافين	كيتوكونازول
بعد أسبوعين(الزيارة الأولى)	20.86%	28.56%
بعد 4 أسابيع(الزيارة الثانية)	35.55%	45.98%
بعد 6 أسابيع(الزيارة الثالثة)	52.42%	59.06%

جدول رقم (18) يبيّن نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشدة في كلتا المجموعتين قبل انتهاء العلاج وبعده (بعد 6أسابيع)

المجموعة	نسبة التّحسّن الوسطيّة	P-value*
تربينافين	52.42%	0.339
كيتوكونازول	59.06%	

- مجموعة تربينافين: 52,42%
- مجموعة الكيتوكونازول: 59.06%

يتبيّن من الجدول رقم **(18)** ما يلي:

لا يوجد فارق دالّ إحصائيّاً في نسبة التّحسّن الوسطيّة في مشعر الشدة في كلتا المجموعتين قبل انتهاء العلاج وبعده ، وبلغت قيمة (P=0.339) و هي أكبر من مستوى الدلالة الإحصائية 0.05. **و هذا يدل أن كلا الدوائين متكافئان في نسبة تحسين مشعر شدة التهاب الجلد المثي.**

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

يتبيّن من الجدول رقم **(19)** ما يلي:

حسب نسبة التّحسن بمشعر التهاب الجلد المثّي الكلي :

- مجموعة تربينافين: 52,42%
- مجموعة الكيتوكونازول: 59.06%

نجد أنّ كلا الدّوائين حقّقا في نهاية العلاج **استجابة جيّدة** في علاج التهاب الجلد المثّي.

جدول رقم (20) يبيّن معدّل الاستجابة في مجموعة التربينافين و مجموعة الكيتوكونازول

الفترة الزمنية	المجموعة	استجابة جيّدة جدّاً		استجابة جيّدة		استجابة متوسطة		استجابة ضعيفة	
		العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
الزيارة الأولى	تربينافين	0	0.0%	1	5.9%	9	52.9%	7	41.2%
	الكيتوكونازول	0	0.0%	0	0.0%	10	62.5%	6	37.5%
الزيارة الثانية	تربينافين	2	11.8%	6	35.3%	5	29.4%	4	23.5%
	الكيتوكونازول	3	18.8%	7	43.8%	6	37.5%	0	0.0%
الزيارة الثالثة	تربينافين	4	23.5%	4	23.5%	8	47.1%	1	5.9%
	الكيتوكونازول	6	37.5%	5	31.3%	5	31.3%	0	0.0%

يتبين من الجدول رقم (20) ما يلي :

أنه في نهاية العلاج مريض واحد فقط من أصل 17مريضاً في مجموعة التربينافين حقق استجابة ضعيفة و 8 مرضى حققوا استجابة متوسطة و 4 مرضى حققوا استجابة جيدة و 4 مرضى حققوا استجابة جيدة جدا" ، و 5 مرضى من أصل 16 مريضاً في مجموعة الكيتوكونازول حققوا استجابة متوسطة و 5 مرضى حققوا استجابة جيدة و 6 مرضى حققوا استجابة جيدة جدا".

2- 3: التّأثيرات الجانبيّة للمعالجة وفقاً لطريقة المعالجة المتّبعة في عيّنة البحث:

قمنا بملاحظة التّأثيرات الجانبيّة النّاتجة عن المعالجةو دراستها 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 الجانبية		العلاج المستخدم		مربع اختبار كاي (Chi-Square)	P-Value
		تربينافين	كيتوكونازول		
الحكة	العدد	1	2	0,437	0,509
	النسبة المئوية	5,87%	12,5%		
الحمامى	العدد	2	1	0,303	0.582
	النسبة المئوية	11,75%	6,25%		
حس الحرق	العدد	1	2	0.437	0,509
	النسبة المئوية	5,87%	12,5%		

تبين من الجدول رقم **(21)** مايلي:

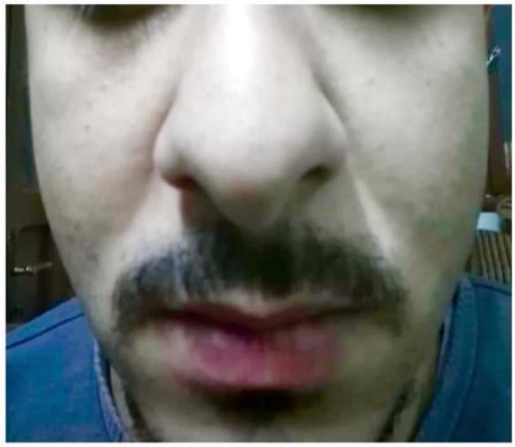
لا يوجد فارق إحصائي دالّ بين المجموعتين بالنّسبة للتأثيرات الجانبية.

صور قبل و بعد العلاج:

صورة رقم **(8)** قبل المعالجة بكريم التربينافين.

صورة رقم (9) بعد 6 أسابيع من المعالجة بكريم التربينافين.

صورة رقم **(10)** قبل العلاج بكريم التربينافين.



صورة رقم **(11)** بعد 6 أسابيع من العلاج بكريم التربينافين.

صورة رقم **(12)**:

A قبل العلاج بالكيتوكونازول

B بعد العلاج بالكيتوكونازول

الفصل الثالث: مناقشة النتائج:

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]، وتؤثر الهرمونات الأندروجينية تاثيراً كبيراً في التهاب الجلد المثي[36].

كما لوحظ أنّ متوسّط أعمار المرضى المصابين بحدود 29,7 سنة وهذ يتوافق مع الدّراسات بأنّه أشيع بعمر الشّباب [147,118,104,3].

أشيع مناطق إصابة الوجه هي منطقة الثّلم الأنفي الشّفوي يتلوها أنسي الحاجب يتلوها المنطقة خلف الأذن ثم ظهر الأنف.

تساوى التربينافين مع الكيتوكونازل في تحسين مشعري الحمامى والوسوف و الحطاطات ، لكن تفوق الكيتوكونازول على التربينافين في تحسين مشعر الحكة وجد فارق إحصائيّ مهمّ بين كلّ من متوسّط الحكّة بين المجموعتين بعد العلاج لصالح الكيتوكونازوقد يعود سبب ذلك لتأثيره القوي المضادّ للالتهاب ويثبط انتاج أوكسيد النتريك NO [148] وهذا قد يفسّر تأثيره القويّ المضاد للحكة كما أن الحكة تعد عرضاً شخصياً يختلف تقييمه من مريض لآخر.

كما تساوى التربينافين مع الكيتوكونازل في تحسين مشعر شدة التهاب الجلد المثّي الكلّي وحقق التربينافين تحسناً بنسبة 52,42% و الكيتوكونازول بنسبة 59,06% دون وجود فارق إحصائي مهم بين المجموعتين(p=0,339) حسب نسبة التّحسن بمشعرشدّة التهاب الجلد المثّي الكلّي نجد أنّ كلّاً من الدوائين في نهاية العلاج حققا معدّل استجابة جيدة في علاج التهاب الجلد المثّي.

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:

المقارنة مع الدراسة التي تم أجريت في تركيا عام 2005 من قبل الباحث Dr.Kamer Gündüz و زملائه [149]:

Gündüz K, Inanir I, Sacar H. Efficacy of terbinafine 1% cream on seborrhoeic dermatitis. J Dermatol 2005

جدول رقم (22): مقارنة مع الدراسة التركية

	دراستنا	الدراسة التركية
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معمّاة	دراسة تجريبية عشوائية غير معماة غير مضبوطة بشاهد
طريقة العلاج	مقارنة فعالية كريم التربينافين1% مع الكيتوكونازول كريم 2%	تقييم فعالية كريم التربينافين 1%
مدة تطبيق الدواء	6 أسابيع	4أسابيع
عدد مرات تطبيق الدواء يومياً	مرتين	مرتين
عدد المرضى في مجموعة التربينافين	17 مريضاً	35 مريضاً انسحب 4 مرضى بسبب التأثيرات الجانبية .
العمر الوسطي للمشاركين في لمجموعة التربينافين	29,7 سنة	36,35 سنة
أماكن توضع الآفات في مجموعة التربينافين	أشيع المناطق : الثلم الأنفي الشفوي يتلوها أنسي الحاجب ثم خلف الأذن ثم ظهر الأنف .	أشيع المناطق : الثلم الأنفي الشفوي يتلوها الجبهة ثم الحاجب .
النسبة المئوية لتحسن مشعر الشدة الكلي	بعد 6 أسابيع من العلاج بالتربينافين 52,42% .	بعد 4 أسابيع من العلاج 65% .

نسبة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة لدواء التربينافين	بعد 4 أسابيع من العلاج 35,3% من مجموع 17 مريضاً	بعد 4 أسابيع من العلاج 32,5% من مجموع 31 مريضاً
التأثيرات الجانبية في مجموعة التربينافين	سجلت التأثرات الجانبية من حمامى و حكة و حرقة عند 4 مرضى لكنها كانت عابرة و لم تستدع إيقاف العلاج.	انسحب 4 مرضى في اليوم الثالث بسبب الحمامى الشديدة و الحكة

تتمة جدول رقم (22):

أظهرت دراسة Gündüz أن كريم التربينافين 1% عندما يطبق على الآفات مرتين يوميا" لمدة 4 أسابيع فعال في علاج التهاب الجلد المثي على الوجه وحقق تحسناً في مشعر الشدة الكلي بنسبة 65% و هي نتيجة متوافقة مع دراستنا فكانت نسبة التحسن في مشعر الشدة الكلي 52,42% و لكن في دراسة Gündüz أوقف العلاج من قبل 4 مرضى بسبب التأثيرات الجانبية الشديدة كالحمامى و الحكة و أيضاً في دراستنا سجلت التأثرات الجانبية من حمامى و حكة و حرقة عند 4 مرضى لكنها كانت عابرة و لم تستدع إيقاف العلاج.

المقارنة مع الدراسة التي أجريت في إيران عام 2013 من قبل الباحث Hamideh Azimi و زملائه[132]:

Azimi, Hamideh et al. “Efficiency of terbinafine 1% cream in comparison with ketoconazole 2% cream and placebo in patients with facial seborrheic dermatitis.” The Journal of dermatological treatment, 6 Jun. 2013.

جدول رقم (23): مقارنة مع الدراسة الإيرانية

	دراستنا	الدراسة الإيرانية
تصميم الدراسة	دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معمّاة.	دراسة تجريبية عشوائية مقارنة معمّاة
طريقة العلاج	مقارنة فعالية كريم التربينافين1% مع الكيتوكونازول كريم 2%	مقارنة فعالية كريم التربينافين 1%مع كريم الكيتوكونازل 2%مع الدواء الغفل
مدة تطبيق الدواء	6 أسابيع	4 أسبوعاً
عدد مرات تطبيق الدواء يومياً	مرتين	مرتين
- عدد المرضى	17 مريضاً لذراع التربينافين و 16 مريضاً لذراع الكيتوكونازول	90 مريضاً وكان التوزيع 30 مريض لكل ذراع انسحب 7 مرضى بسبب التأثيرات الجانبية
- نسبة المرضى الذين حققوا استجابة جيدة	بعد 4 أسابيع من أصل 33مريضاً التربينافين: 35,3% الكيتوكونازول:43,8%	بعد 4 أسابيع :من أصل 83 مريضاً التربينافين: 63% من أصل 27 الكيتوكونازول:53% من أصل 26
- التأثيرات الجانبية	كانت عابرة ولم تستدع ايقاف العلاج	مجموعة التربينافين :أوقف العلاج من قبل3 مرضى بسبب الحمامى الشديدة و الحكة مجموعة الكيتوكونازول: أوقف العلاج من قبل4 مرضى بسبب الحمامى الشديدة و الحكة

أظهرت دراســة Azimi أن كريم التربينافين 1% فعال و آمن في علاج التهاب الجلد المثي مع أنه لا يوجد فارق أحصائي مهم بينه و بين كريم الكيتوكونازول و هي نتيجة متوافقة مع دراستنا لكن في دراسة Azimi أوقفت العلاج من قبل 7 مرضى بسبب التأثيرات الجانبية الشديدة كالحمامى و الحكة بينما في دراستنا كانت التأثيرات الجانبيةعابرة ولم تستدع ايقاف العلاج.

الخلاصة :

أظهرت هذه الدّراســـة أنّ الدّواءين فعّالان وآمنان و لهما نفس الفعالية العلاجية في علاج التهاب الجلد المثّي إذا اســتخدما مرتين يومياً لمدة 6 أســابيع كما أنّهما جيّدا التحمل مع القليل من التأثيرات الجانبية العابرة و الطفيفة.

التوصيات:

- يمكن اســتخدام كريم التربينافين 1% لعلاج التهاب الجلد المثّي خفيف لمتوسّــط الشــدّة في الوجه بديلاً فعالاً لكريم الكيتوكونازول في حال قلة توفره أو وجود مضـــاد اســـتطباب لاســـتخدامه أو التعنيد على العلاجات الأخرى.
- إجراء دراسات على مجموعات أكبر لتعزيز النّتائج التي حقّقتها دراستنا.
- إجراء دراســـات ذات مدّة علاج أو متابعة أطول لتحرّي حدوث نكس في المرض أو اســـتمرار نتائج العلاج.
- إجراء دراسات مقارنة بين الكيتوكونازول و التربينافين بسواغ مختلف (محلول).
- إجراء دراسات مقارنة بين الكيتوكونازول لوحده والكيتوكونازول بالمشاركة مع كريم التربينافين.
- إجراء دراســات على أماكن توضـــعات أخرى لالتهاب الجلد المثي لتقييم فعالية كريم تربينافين 1%في علاجها.
- مقارنة كريم التربينافين 1% مع العلاجات الموضـعية الأخرى المسـتخدمة في علاج التهاب الجلد المثي لإثبات أثره في العلاج.
- العمل على زيادة مطاوعة المرضـى والتزامهم بالمعالجة الطّبية الموصـوفة وتثقيفهم حول المرض والعلاج وأهمّيّة تطبيق الدواء كما وصف لهم مع عدم الاستعجال في رؤية النتائج.

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

38- 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.

39- 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.

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- 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.

76- 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.

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

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- Seborrheic dermatitis in children - a scientific research prepared to obtain a postgraduate certificate in dermatology - Dr. Ibrahim Habboub - under the supervision of Dr.Omar Laila 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, 2007 vol. 6, no. 1, pp. 18-22.

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- Gunduz K, Inanir I, Sacar H. Efficacy of terbinafine 1% cream on seborrhoeic dermatitis. J Dermatol. 2005;32:22–25.

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- Efficacy of topical metronidazole at a concentration of 1% in the treatment of seborrheic dermatitis in the face - a scientific research prepared to obtain a postgraduate certificate in dermatology - Dr. Roaa Al-Hattab - under the supervision of Professor Dr. Lina Al-Haj Ibrahim 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- Basak PY, Ergin S. Comparative effects of calcipotriol and betamethasone 17-valerate solution in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:86–8. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00193-9.

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- A comparative study between the effectiveness of oral itraconazole and terbinafine in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis - a scientific research prepared to obtain a postgraduate degree in dermatology. - Doaa Saad Al-Din, supervised by a professor. Lina Hajj Ibrahim 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- Efficacy of low doses of oral isotretinoin in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis. A scientific research prepared to obtain a postgraduate degree in dermatology and venereology, -Heba Ghassan Al-Olabi, supervised by: Prof. Dr. Manal Salah El-Din Muhammad, 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- Krishnan-Natesan S. Terbinafine: a pharmacological and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2009;10(16):2723-2733.

125- Balfour JA, Faulds D. Terbinafine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. Drugs 1992;43:259-84 .

126- Gupta AK, Cooper EA. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. Mycopathologia 2008;166:353-67.

127- Shear NH, Villars VV, Marsolais C. Terbinafine: an oral and topical antifungal agent. Clin Dermatol 1991;9:487-95 .

128- Schäfer-Korting M, Schoellmann C, Korting HC. Fungicidal activity plus reservoir effect allow short treatment courses with terbinafine in tinea pedis. Skin Pharmacol Physiol 2008;21:203-10.

129- Gupta AK, Ryder JE, Lynch LE, Tavakkol A. The use of terbinafine in the treatment of onychomycosis in adults and special populations: a review of the evidence. J Drugs Dermatol 2005;4:302-8.

130- Ryder NS, Wagner S, Leitner I. In vitro activities of terbinafine against cutaneous isolates of Candida albicans and other pathogenic yeasts. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1057-61 .

131- Sancak B, Ayhan M, Karaduman A, Arikan S. In vitro activity of ketoconazole, itraconazole and terbinafine against *Malassezia* strains isolated from neonates. Mikrobiyol Bul308-301:(3)39;2005 .

132- Azimi, Hamideh et al. "Efficiency of terbinafine 1% cream in comparison with ketoconazole 2% cream and placebo in patients with facial seborrheic dermatitis." The Journal of dermatological treatment, 6 Jun. 2013.

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

134- Gupta AK, Nicol K, Batra R. Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(6):417-422.

135- Steinhilber D: Ee cts of novel anf ungal azole derivatives on the 5lipoxygenase and cyclooxygenase pathways. Drug Res 40:1260, 1990

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

137- Hill S, Thomas R, Smith SG, Finlay AY. An investigation of the pharmacokinetics of topical terbinafine (Lamisil) 1% cream. Br J Dermatol. 1992;127(4):396-400.

138- Jensen J C. Clinical pharmacokinetics of terbinafine (Lamisil). Clin Exp Dermatol 1989; 14: 110-13.

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- 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.

149- Gündüz K, Inanir I, Sacar H. Efficacy of terbinafine 1% cream on seborrhoeic dermatitis. J Dermatol 2005.

Abstract

Introduction: Seborrheic dermatitis is a common chronic relapsing dermatitis that Typically affects areas rich in sebaceous glands such as the face, scalp, chest center and large folds of the body, and its treatment is necessary due to some conditions that are associated with itching or erythema as well as the psychological effects it causes.

Research Objective: evaluation of the efficacy and safety of terbinafine cream 1% compared to ketoconazole cream 2% in the topical treatment of seborrheic dermatitis of the face.

Research methods: A randomized, comparative, unblinded clinical trial study involving 40 patients distributed as follows:

Group 1: 20 patients treated with terbinafine cream 1% twice daily for 6 weeks.

Group 2: 20 patients treated with ketoconazole cream 2% twice daily for 6 weeks.

Results: Results were studied after 6 weeks as there was no significant statistical difference in the average improvement in the overall intensity index after treatment between the terbinafine group (52,42%) and the ketoconazole group (59.06%). Side effects included a burning sensation, itching and erythema, all of which were mild and transient and did not require discontinuation of treatment and there is no significant statistical difference between the two groups for side effects.

Conclusion: terbinafine cream 1% can be used to treat seborrheic dermatitis of the face as an effective alternative equivalent to ketoconazole cream 2% if it is not available, or if there is any contraindication for use it or when other treatments are intractable.

Keywords: seborrheic dermatitis, terbinafine, ketoconazole.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Medicine

Department of Dermatology and Venereology

The Efficacy of Terbinafine Cream 1% in the topical Treatment of Seborrheic Dermatitis of the Face

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Dermatology and Venereology

By:Dr.Reem Farid Hanna

Supervised by:Assist.Prof.Nidal Hammadi

Assistant Professor at Faculty of Medicine–Damascus University

2022