



کنترل درماتیت سبورهای و شوره بوسیله داروهای ضد پیتیروسپورال

● کورتیکو استروئیدها خارش را کاهش داده و موجب بهبود بالینی درماتیت سبورهای و شوره می شوند.

● شوره به عنوان نتیجه مستقیم تکثیر زیاد سلولهای رو پوست (اپی درم) مطرح شده و پیتیروسپوریوم در درجه دوم اهمیت در نظر گرفته شد.

ضد پیتیروسپورال مناسب، آزمون این فرض عملی نبود.

وجود روند التهابی اولیه در درماتیت سبورهای در سالهای ۱۹۵۰ بدنمال مصرف موفق کورتیکو استروئیدها پیشنهاد گردید. شوره بعنوان نتیجه مستقیم تکثیر زیاد سلولهای رو پوست (اپی درم) مطرح شده و پیتیروسپوریوم در درجه دوم اهمیت در نظر گرفته شد.

نقش پیتیروسپوریوم بعنوان عامل اصلی مجدداً در دهه

امروزه وجود ارتباط علتی (Causal) بین مخمرهای پیتیروسپوریوم و درماتیت سبورهای و شوره تقریباً به یقین نزدیک شده است. بیش از صد سال است که ارتباط درماتیت فلس مانند پوست سر و دیگر نواحی بدن با پیتیروسپوریوم گزارش شده است، اما علی رغم وجود دلایل دیگر در مورد این ارتباط، بدلیل مشکلات تکنیکی در کشت دادن پیتیروسپوریوم اوال (p. ovale) و فقدان یک داروی

۱۹۸۰ ظاهر و منجر به معمول شدن درمان ضد قارچ مؤثر گردیده و درست بودن فرضیه کوش (Kosh) تأیید گردید که به موجب این فرضیه:

الف- پیتیروسپوریوم در درماتیت سبورهای یافت می‌شود.

ب- این بیماری با داروهائی درمان می‌شود که همگی اثر ضد پیتیروسپورال دارند.

ج- در صورتیکه بیمار دوباره آلوده شود در این صورت ارگانسیم‌ها تکثیر یافته و بیماری مجدداً مشاهده می‌شود.

پیتیروسپوریوم به سه بیوتایپ (Biotype) اول (p. ovale) و یک بیوتایپ کروی شکل (p. orbiculare) تقسیم‌بندی شده است. هیچیک از بیوتایپ‌ها به تنهایی مسئول درماتیت سبورهای و شوره نبوده، اگرچه پ. اول در تنه بیشتر عامل مسبب می‌باشد. ارگانسیم‌های شبه مخمر در پوست سر اشخاص سالم (Unaffected) ۴۶٪، در شوره ۷۴٪ و در درماتیت سبورهای ۸۲٪ کل ارگانسیم‌های فلور طبیعی را تشکیل می‌دهند. بنابراین باید عوامل تریگری (شروع‌کننده) برای تبدیل پیتیروسپوریوم از فرم همزیست حاضر در همه جا به یک ارگانسیم پاتوژن غیر مهاجم وجود داشته باشد. این عوامل شامل: زمینه ارثی، یک جزء روانی (احتمالاً عواملی واسطه‌گری شده با هورمون‌ها یا اعصاب)، تغییر در مقدار و ترکیبات سبوم (افزایش استرهای مومی و تغییر از تری گلیسیریدها به اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه)، افزایش قلیائیت پوست (ناشی از افزایش تعریق اکربین)

● نیستاتین یک آنتی بیوتیک ضد قارچ است که علیه گروه وسیعی از مخمرها و قارچهای شبه مخمر فعال می‌باشد.

و عوامل موضعی خارجی نظیر انسداد (باعث افزایش دفع آب ترانس درمال، افزایش PH و افزایش PCO2، که همه این عوامل باعث افزایش رشد پ. اول می‌شوند) می‌باشند.

بیماریهای عصبی نظیر بیماری پارکینسون، صرع، فلج عصب فاسیال، سیرینگومگالی (Syringomyelia) یا بیماریهای نخاعی همگی باعث افزایش مقادیر سبوم قابل استخراج شده و درماتیت سبورهای احتمالاً بوسیله اثر انباشتگی (Pooling effect) ایجاد می‌شود. پیتیروسپوریوم دارای فعالیت لیپازی است که باعث تجزیه تری گلیسیریدها به اسیدهای چرب محرک شده و موجب فلس فلس شدن می‌گردد.

صرف نظر از اثر تحریکی، یک پاسخ ایمنولوژیک در مقابل پ. اول نیز نشان داده شده است. پیتیروسپوریوم باعث تحریک ایمنی هومورال و سلولی بدن میزبان شده و غلظت‌های بالائی از آنتی بادی بر علیه پیتیروسپوریوم در اشخاص دارای شوره نشان داده شده است. علاوه بر این، درماتیت سبورهای در بیمارانی که زمینه‌های فوق را دارند بیشتر شایع است. پیتیروسپوریوم میتواند باعث فعال شدن کمپلمان از مسیر جانبی (Alternative) نیز بشود. شوره و درماتیت سبورهای در بیماران مبتلا به عفونت حاصل از ویروس HIV (ویروس مولد نقص ایمنی در انسان) بیشتر شایع بوده و گزارشات موجود حاکی از این است که شیوع در این اشخاص بالای ۸۰٪ می‌باشد. نقص در حساسیت مفرط تاخیری جلدی یا ارتباط با ایمون کمپلکس‌های سیستم گردش خونی در توجیه میزان شیوع بالا مهم می‌باشند. بعلاوه، تحریک کراتینوسیت‌های اپی درمی بوسیله HIV یا لنفوکین‌های آزاد شده از منوسیت‌ها یا T-سل‌های آلوده شده با ویروس نیز با این مسئله مربوط است. ارتباط کمی ما بین تعداد سلولهای مخمر وابسته به کراتینوسیت‌ها و شدت بالینی درماتیت

سبوره‌ای در بیماران مبتلا به AIDS، بر نقش مسببی (Causative) پیتروسپوریوم در درماتیت سبوره‌ای بیشتر تاکید می‌کند.

۱- درمان موثر شوره و درماتیت سبوره‌ای

علی‌رغم مشخص نبودن مکانیسم دقیق ایجاد درماتیت سبوره‌ای بوسیله پیتروسپوریوم دلایل منطقی وجود دارد که تنها مشخصه مشترکی که بین ترکیبات موثر در درمان شوره و درماتیت سبوره‌ای وجود دارد، داشتن خاصیت ضد پیتروسپورال این ترکیبات می‌باشد. خصوصیات ضد التهابی، آنتی‌کراتولیتیکی و آنتی‌سپتیکی از اهمیت کمتری برخوردارند. فهرستی از درمانهایی که بر علیه پ. اووال فعال می‌باشد در جدول یک ارائه شده است.

۱-۱: سولفید سلنیوم

سولفید سلنیوم بوسیله FDA بعنوان یک فرآورده آنتی

کراتولیتیکی طبقه‌بندی شده است و فلس فلس شدن و پرولیفراسیون اپی درمی را تا حدودی کاهش داده و در مقابل برخی از گونه‌های پیتروسپوریوم اثر فونژیسیدی دارد. شامپوی ۲/۵ درصد سولفید سلنیوم در درماتیت سبوره‌ای پوست سر استفاده شده و موجب بهبودی شوره، فولیکولیت، درد و خشکی شده ولی در بیش از نیمی از بیماران تحت مطالعه در مراحل بعدی سبوره علامتی (Symptomatic Seborrhea) مشاهده شده است.

۲-۱: پیریتون زینک

پیریتون زینک نیز جزو آنتی‌کراتولیتیکها طبقه‌بندی شده ولی واجد اثراتی روی انتقال غشائی، سنتزماکرو ملکولها، ساختمان و عمل سلول می‌باشد. کاهش در تعداد ارگانسیم‌های پیتروسپوریوم در پوست سر افراد مبتلا به درماتیت سبوره‌ای نیز نشان داده شده است. استعمال یک بار در هفته شامپوهای یک درصد

- سولفید سلنیوم (۲/۵٪)
- پیریتون زینک (۱٪)
- کورتیکو استروئیدها (هیدروکورتیزون ۱٪)
- گوگرد (کرم مائی ۲٪)
- قطران (قطران ۳/۰٪ BP، محلول قطران ۱/۰٪ USP)
- اسید سالیسیلیک (کرم مائی ۲٪)
- نیستاتین (۱۰۰۰۰۰ واحد در هر گرم)
- اشعه ماوراء بنفش B (دوزهای زیر - اریتم زا)
- پروپیلن گلیکول (۴۰-۵۰٪ بحالت ترکیبی با کورتیکو استروئیدها یا اسید سالیسیلیک)
- ایمیدزولها (کتوکونازول ۲٪)

جدول (۱): ترکیباتی که علیه پیتروسپوریوم اووال فعال می‌باشند.

پیریتون زینک باعث کاهش شوره می‌گردد ولی برطرف شدن علائم تا ۹ مرتبه تکرار درمان نیز کامل نمی‌شود.

۳-۱: کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها خارش را کاهش داده و موجب بهبود بالینی درماتیت سبورهای و شوره می‌شوند. تعداد مخمرهای پیتروسپوریوم در پوست افراد تحت درمان نیز کاهش می‌یابد. با وجود این میزان عود اغلب خیلی بالا بوده و استفاده از استروئیدهای موضعی نیز بدلیل اثرات جانبی نامطلوبی چون آتروفی، ایجاد تاخیر در بهبودی زخمها، پورپورا، درماتیت دوره‌ای و غیره، نامناسب می‌باشد. میزان عود بالا و اثرات جانبی ایجاد شده، مانع از استعمال دراز مدت کورتیکواستروئیدهای موضعی خیلی قویتر در درمان درماتیت سبورهای می‌گردد.

۴-۱: گوگرد، قطران (Coal Tar) و اسید سالیسیلیک

این ترکیبات حداقل فعالیت ضد قارچی را دارند ولی تا حدودی اثرات سودمندی اعمال می‌کنند زیرا دارای فعالیت آنتی کراتولیتیک و آنتی سبتیکی می‌باشند. اسید سالیسیلیک با حل کردن سیمان بین سلولی طبقه شاخی (Stratum Corneum)، باعث افزایش نفوذ و سودمندی داروها می‌شود.

۵-۱: نیستاتین

نیستاتین یک آنتی بیوتیک ضد قارچ است که علیه گروه وسیعی از مخمرها و قارچهای شبه مخمر فعال می‌باشد. آزمایشات Half-Scalp نشان داده است که شوره سر در آن قسمتی که تحت درمان قرار گرفته است برطرف می‌شود. با وجود این، تحقیقات بعدی با

آلوده کردن مجدد با پ. اوالمهای مقاوم به نیستاتین نشان داده که علی‌رغم درمان با نیستاتین عود مشاهده می‌شود.

۶-۱: تشعشعات ماوراء بنفش B

درماتیت سبورهای بطور مشخصی دارای تغییرات فصلی می‌باشد و بهبودی در طی ماههای تابستان مشاهده می‌شود. مخمرهایی نظیر پ. اوالم به تشعشعات ماوراء بنفش B (UVB) حساس می‌باشند. با وجود این، مخمرهای پیتروسپوریوم در مقابل اشعه X و تشعشعات UVA مقاوم می‌باشند، علاوه بر این در بیماران مبتلا به پسوریازیس موقع گرفتن درمان پسرالان + UVA (PUVA) ممکن است درماتیت سبورهای ایجاد شود.

۷-۱: درمانهای دیگر

نشان داده شده است که سوکسینات لیتیوم ۸٪، بطور خفیفی باعث کاهش درماتیت سبورهای و شوره می‌شود. مهار مخمرهای پیتروسپوریوم بخصوص آنهایی که در نواحی سر و گردن وجود دارند بدنبال استعمال موضعی سوکسینات لیتیوم ۸٪ مشاهده شده است. پروپیلن گلیکول واجد فعالیت ضعیف ضد پیتروسپورال بوده و اثرات سودمند بالینی کمی را نشان می‌دهد.

۲-۱: ایمیدازولها

حداقل ۱۷ ترکیب ایمیدازولی بوسیله drug regulatory agencies به بازارهای جهانی عرضه شده یا مورد بررسی قرار گرفته است. آزمایشات in Vivo, In Vitro نشان داده است که کتوکونازول (Ketoconazole) موثرترین داروی ضد قارچ بر علیه پ. اوالم با حداقل غلظت مهار (MIC) حدود ۱ mg/L است.

۰/۰۱ می‌باشد. حساسیت پ. اوایل در مقابل کتوکونازول حدود ۱۰ برابر بیشتر از سایر ایمیدازولها و حدود ۵۰۰ برابر بیشتر از آمفوتریسین B می‌باشد. برتری اثر کتوکونازول نسبت به دیگر ایمیدازولها ممکن است ناشی از اثرات بیشتر آن بر روی ۵-لیپواکسیژناز و تولید لوکوترین B₄ در پوست باشد که التهاب را بیشتر کاهش می‌دهد.

کتوکونازول (بسته به غلظت) دارای اثر فونژیستاتیکی یا فونژیسیدی می‌باشد. این ماده با مهار فعالیت لانسترول ۱۴- دمتیلات وابسته به CP450، باعث تجمع استرولهای ۱۴- متیل نظیر لانسترول (Lanosterol) شده و از بیوسنتز ارگوسترول مداخله می‌نماید. این امر باعث ناپایداری غشاء سلول شده و رشد و عمل سلولی را به مخاطره می‌اندازد و مسئول اثر فونژیوستاتیکی کتوکونازول می‌باشد. در غلظت‌های بالاتر از غلظت‌های درمانی، کتوکونازول باعث تجمع اسیدهای چرب اشباع شده و آسیب فونژیسیدی به غشاء بر سلول وارد می‌کند.

۱-۲: تجربیات انجام شده بر روی کتوکونازول
سودمندی کتوکونازول سیستمیک در درمان درماتیت سبوره‌ای در اوایل دهه ۱۹۸۰ به صورت رسمی نشان داده شد. در ۳۳ بیمار از ۳۷ بیماری که روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم کتوکونازول خوراکی و بمدت ۴ هفته دریافت کرده بودند، پاسخ خوب تا عالی ایجاد شد. اما معمولاً درمان سیستمیک توصیه نمی‌شود زیرا درماتیت سبوره‌ای می‌تواند فقط سطح کوچکتري از بدن را تحت تاثیر قرار داده باشد و معمولاً یک بیماری عود کننده است که نیاز به درمان طولانی و مکرر دارد. بدکاری کبدی در اشخاصی که کتوکونازول خوراکی دریافت می‌کنند تقریباً با فراوانی یک در ۱۵۰۰۰ مشاهده می‌شود. فرآورده‌های موضعی بصورت کرم،

شامپوژل ویژه پوست متعاقباً تولید شده‌اند. اولین مصرف موفق کتوکونازول موضعی استفاده از کرم آن در سال ۱۹۸۴ بود. در یک مطالعه باز (Open Study) ۴ مریض از ۵ مریض تحت بررسی،

● **درماتیت سبوره‌ای بطور مشخصی دارای تغییرات فصلی می‌باشد و بهبودی در طی ماههای تابستان مشاهده می‌شود.**

طی ۴ هفته مصرف روزانه کرم ۲٪ کتوکونازول علائم و بشور بطور کامل برطرف شده است. مطالعات بالینی کنترل نشده متعددی (که بیش از صد مریض بررسی شده) نشان داده است که استعمال کرم ۲٪ کتوکونازول ۲ بار در روز و بمدت ۴ هفته علائم بالینی را بهبود بخشیده است. در حدود ۸۰٪ بیماران تحت آزمایش علائم بالینی بخوبی بهبود یافته یا مشکل بالینی آنها حل شده بود. بهبودی مشخص در شدت فلس فلس شدن پوست، خارش، سرخی و نیز کاهش تعداد پ. اوایل بدنبال مصرف موضعی کتوکونازول ثبت شده است.

پنج مطالعه دوسویه کور (که با استفاده از پروتکل‌های مشابهی انجام شده‌اند) برای مقایسه اثرات کرم ۲٪ کتوکونازول با دارونما (Placebo) در درمان درماتیت سبوره‌ای استفاده شده‌اند، پس از ۴ هفته درمان، بهبودی خوب یا عالی در ۱۰۰-۶۷٪ بیماران تحت درمان با کتوکونازول مشاهده شده در حالیکه این مقادیر برای اشخاص تحت درمان با کرم دارونما ۱۸-۱۳٪ بوده است. نتیجه کشت پ. اوایل در ۷۵٪ بیماران درمان شده با کتوکونازول منفی بوده است، در حالیکه فقط برای ۱۴٪ اشخاص تحت درمان با دارونما منفی بوده است. پاسخ به دارونما می‌تواند تا حدودی ناشی از حضور پروپیلین گلیکول باشد که واجد فعالیت ضد پیتیروسپورال می‌باشد.

موضعی کتوکونازول بصورت کرم، ژل یا شامپو پس از مصرف کوتاه مدت یا دراز مدت بخوبی تحمل شده و هیچگونه جذب پوستی مشاهده نشده است (حساسیت روش اندازه گیری دو میکروگرم در لیتر بوده است).

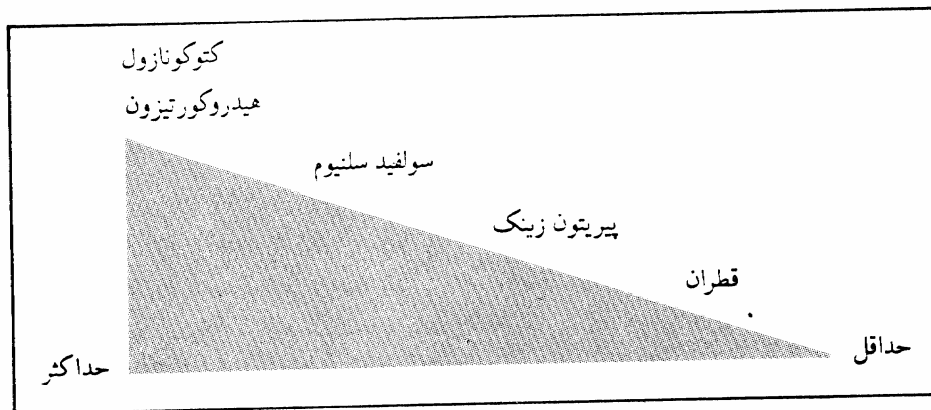
● **گوگرد، قطران و اسید سالیسیلیک حداقل فعالیت ضد قارچی دارند ولی تا حدودی اثرات سودمندی اعمال می کنند.**

مطالعات اتورا دیوگرافیک نیز نقص در نفوذ کتوکونازول از طریق اپی درم را نشان داده است. طی آزمایشات سمیت پوستی انجام شده هیچگونه تحریک پوستی، اریتم یا خارش، حساسیت تماسی، فتوآلرژی یا فتوتوکسیسته مشاهده نشده است. آزمایشات طولانی مدت با کتوکونازول موضعی ۲٪ هیچگونه اثر جانبی خاصی را پس از یک دوره مطالعه ۲۶ ماهه نشان نداده است.

۳- **مطالعات مقایسه ای:**

شامپوهای سولفید سنیوم، پیریتون زینک و قطران زغال (Coal tar) در درمان شوره مورد مقایسه قرار

کارآئی درمانی شامپوی کتوکونازول در مطالعات دوسویه کور، کنترل شده با دارونما، روی بیش از ۳۰۰ بیمار نشان داده شده است. بهترین پاسخ با شامپوی ۲٪ کتوکونازول مشاهده می شود بطوریکه در ۹۰٪ بیماران تحت درمان با این فرمولاسیون در مقایسه با ۳۰٪ بیماران تحت درمان با دارونما، بهبودی خوبی حاصل شده است، شامپوی یک درصد کتوکونازول نتایج قابل مقایسه ای در حدود ۸۰٪ ایجاد میکند. نتایج حاصله در بیماران مذکور بهتر از بیماران مونث بوده است، که احتمالاً علت این مسئله کم بودن میزان موی سر در مردان و امکان بیشتر تماس شامپو با پوست می باشد. مطالعات Double - blind Crossover نیز انجام شده و مجدداً با کتوکونازول اثر قابل توجهی نشان داده است. و متعاقباً نشان داده شده که این دارو میل ترکیبی زیادی با مواد کراتینی دارد و غلظت بالائی از آن چندین روز در مو باقی می ماند. ژل کتوکونازول نیز در درمان درماتیت سبوره ای و شوره موثر است. در یک مطالعه باز که بر روی ۶۰ بیمار انجام شد، ژل ۲٪ کتوکونازول ۲ بار در هفته و بمدت ۴ هفته بکار رفته است. در این بیماران پس از ۲ هفته درمان در ۶۸ درصد و پس از ۴ هفته در ۷۸٪ بیماران بهبودی حاصل شد. استعمال



شکل (۱) مقایسه ترکیبات مورد مصرف در درمان درماتیت سبوره ای و شوره.

گرفته‌اند. استعمال ۲ بار در هفته و بمدت ۴ هفته به ترتیب باعث پاک سازی در ۳۲، ۱۵ و ۱۰ درصد بیماران شده است. با وجود این، در یک مطالعه randomised Crossover روی ۳۶ بیمار و با استفاده از شامپوهای ۲/۵ درصد سولفید سلنیوم و ۲٪ قطران تصفیه شده، هیچگونه اختلاف واضحی مشاهده نشد و حدود ۸۰٪ بیماران پس از ۴ هفته بهبودی یافتند.

کرم ۲٪ کتوکونازول و ۱٪ هیدروکورتیزون در درمان درماتیت سبورهای مقایسه شده‌اند. در بررسی دوسویه کور انجام شده بر روی ۳۵ بیمار که روزانه یک بار و بمدت ۴ هفته دارو دریافت می‌کردند ۸۹٪ بیماران به کتوکونازول و ۹۴٪ به هیدروکورتیزون پاسخ نشان دادند. با وجود قابل مقایسه بودن پاسخ بالینی، شمارش تعداد پ. اوال نشان دهنده برتری مشخص در کارایی کتوکونازول می‌باشد.

در مطالعه‌ای که بر روی ۱۳۹ بیمار و به صورت Randomised double-blind parallel study انجام شد اثرات شامپوی یک درصد کتوکونازول و پیریتون زینک باهم مقایسه شده‌اند. در موارد خفیف شوره، کتوکونازول بطور مشخصی موثرتر از دارونما بوده و برتری آن بر پیریتون زینک پس از ۸ هفته درمان (شامپو کردن ۲ بار در هفته) مشخص گردیده است. در موارد شدید شوره، برتری کتوکونازول مشخص می‌باشد.

در مطالعه‌ای که بر روی ۵۱ بیمار انجام شده است شامپوهای ۲٪ کتوکونازول و ۲/۵ درصد سولفید سلنیوم مقایسه شده‌اند. استعمال ۲ بار در هفته و بمدت ۴ هفته باعث ایجاد بهبودی در ۷۸٪ بیماران درمان شده با کتوکونازول گردید، در حالیکه فقط ۶۴٪ بیماران درمان شده با سولفید سلنیوم بهبودی یافتند. این تجربه در دوره شستشو با شامپوی فاقد دارو (Inactive)

نیز ادامه یافته و پس از ۴ هفته، در ۶۷ درصد گروه کتوکونازول علائم شوره برطرف شده بود. در حالیکه فقط در ۱۸ درصد گروه سولفید سلنیوم علائم بهبودی ادامه یافت. مطالعات دیگری بر روی ۱۹۰ بیمار انجام شده و نتایج مشابه حاصله سودمندی شامپوی ۲ درصد کتوکونازول نسبت به شامپوی ۲/۵ درصد سولفید سلنیوم را ثابت کرده است.

رویه‌مرفته (شکل ۱) میتوان نتیجه گرفت که کتوکونازول و هیدروکورتیزون در درمان درماتیت سبورهای و شوره پاسخ بالینی بهتری نسبت به سایر ترکیبات ضد پیتروسپورال و ضد التهاب ایجاد می‌نمایند. کتوکونازول باعث کاهش تعداد پ. اوال در سطح پوست گردیده و شیوع اثرات جانبی آن نیز در مقایسه با هیدروکورتیزون کمتر می‌باشد.

۴- بحث

شواهد موجود نشان می‌دهند که پیتروسپوریوم اوال و عوامل متعدد مربوط به میزان علت مستقیم درماتیت سبورهای است و در ملایم ترین صورت بصورت شوره می‌باشد. کنترل التهاب به تنهایی روش درمان کاملی نبوده و تنها تضعیف موثر پیتروسپوریوم باعث ایجاد تغییرات درمانی طولانی‌تر و بهتر می‌شود. ترکیبات موضعی گوناگونی که واجد فعالیت ضد پیتروسپورال باشند در درمان درماتیت سبورهای و شوره موثر واقع می‌شوند، امیدوارولها موثرترین ترکیبات می‌باشند که از بین آنها نیز کتوکونازول نتایج خوبی را ارائه می‌دهد.

مأخذ:

- MC Garth, J; Murphy.G.M;
The Control of Seborrheic Dermatitis and
Dandruff by Antipityrosporal Drugs;
Drugs 41(2): 178-184; 1991