

تقييم النتائج العلاجية لكل من المترونيدازول جيل (0.8%) والإريثرومايسين جيل (4%) والبيموكروليموس كريم (1%) في التهاب الجلد حول الفم

الدكتور محمد معلّ*

(تاريخ الإيداع 6 / 1 / 2010. قُبِلَ للنشر في 15 / 4 / 2010)

□ ملخص □

شملت هذه الدراسة 120 مريض التهاب جلد حول الفم، وزعوا إلى ثلاث مجموعات ضمت كل مجموعة 40 مريضاً. طبق المترونيدازول جيل (0.8%) لدى المجموعة الأولى مرتين يومياً ولمدة أربعة أسابيع، بينما طبق الإريثرومايسين جيل (4%) لدى المجموعة الثانية، والبيموكروليموس كريم (1%) لدى المجموعة الثالثة بنفس الطريقة ولنفس الفترة الزمنية. تم إعادة التقييم السريري في اليوم: 8، 15، 22 أثناء العلاج وعند نهاية العلاج (اليوم 29). كما تم متابعة المرضى سريريا بزيارات دورية مرة كل شهر لمدة ستة أشهر بعد إيقاف العلاج. أظهرت دراستنا تفوقاً ملحوظاً للبيموكروليموس على كل من الإريثرومايسين والمترونيدازول في النتائج العلاجية وكذلك في المحافظة على هذه النتائج بعد انتهاء المعالجة.

الكلمات المفتاحية: التهاب الجلد حول الفم، مترونيدازول، إريثرومايسين، بيموكروليموس

* أستاذ مساعد - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

An Evaluation of the Treatment Results of Metronidazole Gel(0,8%), Erythromycin Gel(4%) and Pimocrolimus Cream(1%) in Perioral Dermatitis.

Dr. Mohammad Moalla*

(Received 6 / 1 / 2010. Accepted 15 / 4 / 2010)

□ ABSTRACT □

This study included 120 patients with perioral dermatitis, who were divided into three groups, each group included 40 patients. Metronidazole gel(0.8%) has been applied on the first group twice a day for 4 weeks, whereas erythromycin gel (4%) has been applied on the second group and pimocrolimus cream (1%) on the third; in the same way and for the same period.

Clinical re-evaluation has been done at days: 8, 15, 22 of treatment and at the end of treatment(day 29). We followed the patients clinically by regular visits monthly for 6 months after stopping treatment.

Our study revealed that results of pimocrolimus were better than each of erythromycin and metronidazole in the treatment and stabilization after treatment of perioral dermatitis.

Keywords: Perioral dermatitis, Metronidazole, Erythromycin, Pimocrolimus.

* Associated Professor , Department of Dermatology and venerology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

التهاب الجلد حول الفم طفق شائع يصيب جلد المنطقة حول الفم، وأحيانا يصيب الوجنتين، وبشكل أقل حول العينين والجبهة. أكثر الحالات (حوالي 90%) تشاهد عند النساء بأعمار بين 16 و 45 سنة [1]. سريريا يبدأ التهاب الجلد حول الفم عادة بأفات حمامية حول الفم والتي يمكن أن تتحول إلى حطاطات، وأحيانا تتشكل بثور، وفي بعض الحالات تلاحظ وسوف ناعمة. يكون الجلد بين الأفات سليماً، رغم إمكانية اتحاد بعض الأفات المتجاورة مشكلة لويحات أوسع [2].

الآلية المرضية لاتزال غامضة، لكن هناك العديد من العوامل التي تلعب دورا في حدوث وتطور التهاب الجلد حول الفم منها:

- الاستخدام الخاطئ والعشوائي للكورتيكوستيروئيدات الموضعية على الوجه.
- معاجين الأسنان الحاوية فلور، وكذلك مواد التجميل، خصوصا ذات الأساس من البترول أو البارافين.
- العوامل الإثنائية كالجراثيم والمبيضات البيض والعديد من الفطور.
- مانعات الحمل الفموية.
- الاضطرابات المعدية المعوية.
- العوامل الفيزيائية كالاشعة فوق البنفسجية والحرارة [1].

التشخيص التفريقي: الصورة السريرية لالتهاب الجلد حول الفم مميزة. يشمل التشخيص التفريقي وردية الوجه، التهاب الجلد الدهني، التهاب الجلد التماسي التحسسي، التهاب الجلد التأتبي، والعد. استخدمت أدوية عديدة في علاج التهاب الجلد حول الفم، منها عن طريق الفم ومنها موضعية:

1-العلاج عن طريق الفم:الأدوية المختارة هي الأوكسي تتراسيكلين، الدوكسي سيكلين، والمينوسيكليين، وفي الحالات التي لاتستجيب لهذه العلاجات يمكن استعمال الإيزوتريتينوين [3].

2-المعالجة الموضعية: تستخدم في الحالات الخفيفة والمتوسطة، وكذلك عند الأطفال والحوامل. أكثر العلاجات الموضعية المستخدمة:المترونيدازول [4],[5],[6] والأريثرومايسين [7] والتي تكون محضرة في سواغ غير دهني (جيل،محلول ،كريم). أثبتت الدراسات الحديثة أن البيموكروليموس كريم (1%) فعال في معالجة التهاب الجلد حول الفم [8]. كما استعمل الأدابالين [9] وحمض اللازلايك [10]. يجب تجنب تطبيق المراهم.

تؤثر معظم العلاجات المستخدمة في معالجة التهاب الجلد حول الفم (عدا البيموكروليموس) كمضاد جرثومي؛ بينما يعتبر البيموكروليموس مثبط للكالسيوترين حيث يؤثر على الجملة المناعية وينقص إنتاج السيتوكينات من الخلايا للمفاوية التائية المساعدة وبالتالي يثبط تكاثر الخلايا التائية بعد التحريض بمولد ضد نوعي أو غير نوعي. لايسبب البيموكروليموس ضمور جلد [11].

أهمية البحث وأهدافه:

تسليط الضوء على الأدوية المستعملة في المعالجة الموضعية لالتهاب الجلد حول الفم، ومقارنة فعالية الأدوية التقليدية التي تعتمد في تأثيرها بشكل رئيسي على الفعل المضاد للجراثيم مع البيموكروليموس الذي يعتمد على التأثير المثبط للمناعة، من أجل التوصل إلى العلاج الموضعي الأنسب لهذا المرض.

طرائق البحث ومواده:

تم إجراء البحث على 120 مريض التهاب جلد حول الفم من المرضى الذين راجعوا العيادة الجلدية والزهرية بمشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال الفترة الممتدة من 20 آذار سنة 2008 م حتى 20 كانون الأول سنة 2009 م. تراوحت أعمار المرضى بين 15 و 45 سنة. تم تشخيص الحالات بالاستجواب المفصل والفحص السريري الدقيق. نظمت استمارة لكل مريض حدد فيها عمر المريض، جنسه، الأدوية التي كان يستعملها، قصة تحسس، قصة تأتّب . كما حدد في كل استمارة تقييم سريري للمرض (خفيف - متوسط - شديد).

تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات ضمت كل منها (40) مريضاً. أوقفت كل العلاجات عند المرضى موضوع الدراسة قبل بدء الدراسة بأسبوعين. أعطيت المجموعة الأولى مترونيدازول جيل (0.8%) تطبيق موضعي مرتين يومياً ولمدة أربعة أسابيع، بينما طبق الإريثرومايسين جيل (4%) لدى المجموعة الثانية، والبيموكروليموس كريم (1%) لدى المجموعة الثالثة بنفس الطريقة ولنفس الفترة الزمنية. تم إعادة التقييم السريري للحالات المدروسة بزيارات منتظمة في اليوم: 22 ، 15 ، 8 أثناء العلاج وعند نهاية العلاج (اليوم 29). كما تم متابعة المرضى سريريا بزيارات دورية مرة كل شهر لمدة ستة أشهر بعد إيقاف العلاج.

استبعد من الدراسة:

1- الحوامل.

2- الحالات غير واضحة التشخيص.

كما اسقط من الدراسة الحالات التي لم تتابع الدراسة حتى نهايتها.

الدراسة العملية:

شملت الدراسة 120 مريض التهاب الجلد حول الفم منهم 18 ذكراً (15%) و 102 إناث (85%) وهذا مبين في

الجدول رقم (1).

الجدول رقم (1): توزع الحالات المدروسة حسب الجنس.

الجنس	ذكور	إناث	المجموع
عدد المرضى	18	102	120
النسبة المئوية	15	85	100

تم تقسيم المرضى حسب فئات عمرية، وهي موضحة في الجدول رقم (2).

الجدول رقم (2): توزع المرضى حسب الفئات العمرية.

العمر بالسنوات	20-15	25-20	30-25	35-30	40-35	45-40
عدد المرضى	9	13	35	46	10	7
النسبة المئوية	7.50	10.83	29.17	38.34	8.33	5.83

نلاحظ من خلال الجدول، أن أكثر الحالات مشاهدة في دراستنا تراوحت أعمارها بين 25-35 سنة.

كما تم تقسيم الحالات حسب شدة المرض إلى خفيفة، متوسطة وشديدة، كما هو مبين في الجدول رقم (3).

الجدول رقم (3): تقسيم الحالات المدروسة حسب شدة المرض.

شدة المرض	خفيف	متوسط	شديد	المجموع
عدد المرضى	62	48	10	120
النسبة المئوية	51.67	40	8.33	100

نلاحظ من خلال الجدول، أن أكثر الحالات التي تناولتها الدراسة كانت خفيفة إلى متوسطة الشدة. قمنا عن طريق الاستجواب المفصل بمحاولة دراسة العوامل المساعدة على حدوث التهاب الجلد حول الفم عند المرضى موضوع الدراسة. تفاصيل هذه الدراسة موضحة في الجدول رقم (4) .

الجدول رقم (4) : العوامل المساعدة على حدوث التهاب الجلد حول الفم عند المرضى موضوع الدراسة.

العوامل	العدد	النسبة المئوية
الاستخدام العشوائي للكورتيكوستيروئيدات الموضعية	12	10
معاجين الأسنان	16	13.33
مواد التجميل	18	15
تربة تأبئية	4	3.34
الاضطرابات المعدية المعوية	6	5
مجهولة	64	53.33

يبين الجدول أن أكثر العوامل المكتشفة في الدراسة والمساعدة على ظهور التهاب الجلد حول الفم هي مواد التجميل، تليها معاجين الأسنان ، والاستخدام العشوائي للكورتيكوستيروئيدات الموضعية.

النتائج والمناقشة:

بعد بدء تطبيق العلاج بأسبوع، لاحظنا تحسناً سريرياً عند الحالات التي استخدمت المترونيدازول جيل(0.8%) ، وكذلك عند الحالات التي استخدمت كل من الأريثرومايسين جيل(4%)، والبيموكروليموس كريم(1%) بدرجات متفاوتة؛ لكن نسبة التحسن كانت أكبر بشكل واضح عند المجموعة التي استخدمت البيموكروليموس كريم. تفاصيل نسب التحسن هذه، يوضحها الجدول رقم(5).

الجدول رقم (5) :نسب التحسن عند كل من مستخدمي المترونيدازول جيل(0.8%) و الإريثرومايسين

جيل(4%) والبيموكروليموس كريم(1%) في اليوم الثامن للعلاج:

البيموكروليموس كريم(1%)		الإريثرومايسين جيل(4%)		المترونيدازول جيل(0.8%)		نسبة التحسن
عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	
4	10	12	30	17	42.5	0
10	25	12	30	13	32.5	<25%
12	30	8	20	7	17.5	25-50%
10	25	6	15	2	5	50-75%
4	10	2	5	1	2.5	75-99%
0	0	0	0	0	0	100%

تبين لنا النتائج المدرجة في الجدول تقدم البيموكروليموس كريم(1%) على كل من الأريثرومايسين جيل(4%) والمترونيدازول جيل(0.8%) منذ الأسبوع الأول للعلاج، حيث أن المرضى الذين فاقت نسبة التحسن لديهم (50%)

بلغت نسبتهم(35%)، بينما بلغت هذه النسبة(20%) عند المرضى المعالجين بالأريثرومايسين جيل(4%)، وكانت أقل بكثير باستخدام المترونيدازول جيل(0.8%) : (7.5%).

لدى معاينة المرضى في اليوم الخامس عشر، وكذلك في اليوم الثاني والعشرين من بدء تطبيق العلاج، لوحظ ازدياد التحسن عند المجموعات الثلاث، مع تفوق المجموعة التي كانت تعالج بالبيموكروليموس كريم(1%) على المجموعتين الأخرين، تليهما المجموعة التي كانت تعالج بالأريثرومايسين جيل(4%)، بينما لوحظت نسب تحسن أقل باستخدام المترونيدازول جيل(0.8%). تفاصيل النتائج مبينة في الجدول رقم (6) والجدول رقم (7).

الجدول رقم (6): نسب التحسن عند كل من مستخدمي المترونيدازول جيل(0.8%) والإيثرومايسين

جيل(4%) والبيموكروليموس كريم(1%) في اليوم الخامس عشر للعلاج:

البيموكروليموس كريم(1%)		الإيثرومايسين جيل(4%)		المترونيدازول جيل(0.8%)		2
النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	نسبة التحسن
0	0	22.5	9	20	8	0
15	6	20	8	15	6	<25%
15	6	20	8	30	12	25-50%
20	8	15	6	17.5	7	50-75%
22.5	9	17.5	7	12.5	5	75-99%
27.5	11	5	2	5	2	100%

الجدول رقم (7): نسب التحسن عند كل من مستخدمي المترونيدازول جيل(0.8%) و الإيثرومايسين جيل(4%) و البيموكروليموس

كريم(1%) في اليوم الثاني والعشرين للعلاج:

البيموكروليموس كريم(1%)		الإيثرومايسين جيل(4%)		المترونيدازول جيل(0.8%)		3
النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	نسبة التحسن
0	0	10	4	12.5	5	0
0	0	15	6	12.5	5	<25%
10	4	17.5	7	20	8	25-50%
20	8	12.5	5	17.5	7	50-75%
30	12	25	10	22.5	9	75-99%
40	16	20	8	15	6	100%

يبين الجدولان أنفا الذكر أن أفضل النتائج العلاجية تم التوصل إليها باستخدام البيموكروليموس كريم(1%). النتائج الإيجابية كانت أقل باستخدام الإيثرومايسين جيل(4%)، بينما تم التوصل إلى نتائج إيجابية أقل باستخدام المترونيدازول جيل(0.8%). ففي اليوم الخامس عشر للعلاج وصلت نسبة الشفاء باستخدام البيموكروليموس كريم(1%) إلى 27.5% بينما كانت هذه النسبة 5% باستخدام كل من الإيثرومايسين جيل(4%) والمترونيدازول جيل(0.8%).

عند نهاية العلاج (اليوم 29) لوحظت نسبة فعالية عالية للبيموكروليموس كريم(1%) مقارنة مع الإيثرومايسين جيل(4%) والمترونيدازول جيل(0.8%)، حيث سجل زوال تام للآفات عند 75% من الحالات؛ بينما كانت هذه النسبة 55% باستخدام الإيثرومايسين جيل(4%) و 45% باستخدام المترونيدازول جيل(0.8%). تفاصيل النتائج عند نهاية المعالجة مفصلة في الجدول رقم (8).

الجدول رقم (8) : نسب التحسن عند كل من مستخدمى المترونيدازول جيل(0.8%) والإيثرومايسين جيل(4%) و البيموكروليموس كريم(1%) في اليوم التاسع والعشرين للعلاج (نهاية العلاج):

البيموكروليموس كريم(1%)		الإيثرومايسين جيل(4%)		المترونيدازول جيل(0.8%)		4
النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	نسبة التحسن
0	0	2.5	1	2.5	1	0
0	0	5	2	7.5	3	<25%
0	0	5	2	12.5	5	25-50%
10	4	15	6	15	6	50-75%
15	6	17.5	7	17.5	7	75-99%
75	30	55	22	45	18	100%

نرى من خلال الجدول أن حالة واحدة لم تستجب على المعالجة بالإيثرومايسين جيل(4%)، كما أن حالة أخرى لم تستجب على المعالجة بالمترونيدازول جيل(0.8%). كل الحالات التي طبق لديها البيموكروليموس كريم(1%) في هذه الدراسة كانت استجابتها جيدة.

الآثار الجانبية: سجلت حكة خفيفة عند خمسة من المرضى الذين طبقوا المترونيدازول، كما سجل طفح عابر في بداية العلاج عند ثلاثة مرضى آخرين من نفس المجموعة. سجلت حكة خفيفة أيضا عند سبعة مرضى طبق عندهم العلاج بالإيثرومايسين. لم تسجل أية آثار جانبية عند المجموعة التي طبقت البيموكروليموس. لم يضطر إلى إيقاف العلاج عند أي مريض نتيجة الآثار الجانبية المذكورة.

لدى مراقبة النتائج العلاجية بزيارات دورية للمرضى مرة كل شهر، ولمدة ستة أشهر بعد انتهاء العلاج لاحظنا أن المعالجة بالبيموكروليموس كريم(1%) تعطي استقرار الحالات المعالجة ومحافظة على النتائج العلاجية بنسبة مرتفعة مقارنة مع كل من الإيثرومايسين جيل(4%) والمترونيدازول جيل(0.8%). يفصيل هذه النتائج مبينة في الجداول (9) ، (10) و (11).

الجدول رقم (9) : نتائج المراقبة السريرية للمرضى المعالجين بالمترونيدازول جيل(0.8%) بعد انتهاء المدة العلاجية.

تراجع الحالة السريرية		استقرار الحالة السريرية		المدة بعد انتهاء المعالجة (بالأشهر)
النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	
40	16	60	24	1
47.5	19	52.5	21	2
50	20	50	20	3
50	20	50	20	4
52.5	21	47.5	19	5
55	22	45	18	6

الجدول رقم (10) : نتائج المراقبة السريرية للمرضى المعالجين بالإيثرومايسين جيل(4%) بعد انتهاء المدة العلاجية.

تراجع الحالة السريرية		استقرار الحالة السريرية		المدة بعد انتهاء المعالجة (بالأشهر)
النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	
35	14	65	26	1
45	18	55	22	2
47.5	19	52.5	21	3
50	20	50	20	4
52.5	21	47.5	19	5
52.5	21	47.5	19	6

الجدول رقم (11) : نتائج المراقبة السريرية للمرضى المعالجين بالبيموكروليموس كريم(1%) بعد انتهاء المدة العلاجية.

تراجع الحالة السريرية		استقرار الحالة السريرية		المدة بعد انتهاء المعالجة(بالأشهر)
النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	
0	0	100	40	1
10	4	90	36	2
15	6	85	34	3
22.5	9	77.5	31	4
22.5	9	77.5	31	5
22.5	9	77.5	31	6

من خلال هذه الجداول نلاحظ أن البيموكروليموس كريم(1%) أعطى أعلى نسب محافظة على النتائج العلاجية خلال فترة المتابعة، فبعد ستة أشهر من إيقاف المعالجة نجد أنه قد تم المحافظة على النتائج العلاجية عند 77.5% من المرضى المعالجين بالبيموكروليموس كريم(1%)، بينما بلغت هذه النسبة 47.5% عند المرضى المعالجين بالإريثرومايسين جيل(4%)، و45% عند المرضى المعالجين بالمترونيدازول جيل(0.8%)

الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت دراستنا أن البيموكروليموس كريم(1%) فعال في معالجة التهاب جلد حول الفم، وأن فعاليته تفوق بكثير العلاجات الموضعية التقليدية الأكثر استعمالاً: الإريثرومايسين جيل(4%) والمترونيدازول جيل(0.8%)؛ كما أنه يعطي استقراراً للحالة السريرية بعد انتهاء المعالجة بنسبة أعلى من الدوائين المذكورين. لذلك نوصي باعتماد البيموكروليموس كريم(1%) كأفضل خيار في المعالجة الموضعية لالتهاب الجلد حول الفم.

المراجع:

- 1- HAFEEZ, Z.H. *Perioral dermatitis: an update*. Int J Dermatol, 2003,42:14-17.
- 2- FRITSCH, P., PICHLER, E. LINCER, I. *Perioral dermatitis*:Hautarzt , 1989, 40:475-479.
- 3- SMITH,K.W. *Perioral dermatitis with histopathologic features of granulomatous rosacea:Successful treatment with isotretinoin*. Cutis, 1990, 46:413-415.
- 4-BOECK, K;ABECK,D; WERFEL, S; RING,J. *Perioral dermatitis in children-clinical presentations - pathogenesis-related factors and respons to topical metronidazole*. Dermatology, 1997, 195:235-238.
- 5-MILLER, S.R; SHALITA, A.R. *Topical metronidazole gel(0,75%) for the treatment of perioral dermatitis in children*. J Am Acad Dermatol, 1994, 31:847- 848.
- 6-VEIN,N.K; MUNKVADJ.M; NIELSEN,A.O; NIORDSON,A.M; STAHL.D; THORMAN,J. *Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis*. J Am Acad Dermatol, 1991, 24:258-260.

- 7- WOLLENBERGE, A; OPEL,T. *Scoring of skin lesions with the perioral dermatitis severity index(PODSI)*. Acta Depmatol Venerieol,2006,86:251-252.
- 8- OPPEL,T; PAVICIC,T; DAMANN,S; BRAUTIGAM,M; WOLLENBERGE, A. *Pimocrolimus cream(1%) efficacy in perioral dermatitis – results of a randomize , double-blind, vehicle controlled study in 40 patients*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21,N9:1175-1180.
- 9- JANSEN, T: *Perioral dermatitis successfully treated with topical adapalene*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002,16,N2:175-177.
- 10- JANSEN, T: *Azalaic acid as a new treatment for perioral dermatitis: results from an open study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004,15,N4:933-934.
- 11- SCHWARTS, T; KREISELMAIER, I; BIEBER,T; THAGI,D; SIMON,J.C; MEURER,M;WERFEL,T; ZUBERBIER,T;LUGER,T.A; WOLLENBERGE, A; BRAUTIGAM,M. *A randomized, double-blind, vehicle controlled study of 1% pimocrolimus cream in adult patients with perioral dermatitis*. 2008,59,N1:34-40.

