

بررسی اثر محلول کتوکونازول ۲درصد در مقایسه با شامپوی کتوکونازول ۲درصد بر بهبودی علامت های بالینی و مخمرهای مالاسزیا در بیماران مبتلا به درماتیت سبورویک

محمد تقی هدایتی^۱ فرزانه حاجی اسمعیل حجار^۲ امیر هوشنگ احسانی^۳ زهره حاج حیدری^۴
طاهره شکوهی^۵ رضاعلی محمدپور^۶ طیبه تولیت^۷

چکیده

سابقه و هدف: درماتیت سبورویک (SD) یکی از اختلالات شایع پوستی است که مخمرهای مالاسزیا در اتیولوژی آن از اهمیت ویژه ایی دارد. با توجه به اهمیت داروهای ضد قارچی بخصوص آزولها در درمان آن در تحقیق حاضر اثر محلول کتوکونازول ۲درصد در برطرف نمودن علائم کلینیکی SD و تاثیر آن بر گونه های مالاسزیا در مقایسه با شامپوی کتوکونازول ۲درصد مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به SD انجام شد. بیماران با توجه به شدت ضایعات در شروع و در روزهای چهاردهم و بیست و هشتم درمان رتبه بندی (SI) Scoring Index شدند. پوسته های برداشت شده از بیماران در روزهای قبل از درمان و بیست و هشتم جهت جداسازی گونه های مالاسزیا از نظر میکروسکوپی و کشت مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران در دو گروه دریافت کننده محلول و شامپو بمدت ۲۸ روز تحت درمان قرار گرفتند. در هفته های ۲ و ۴ دوره درمانی بیماران مجدداً مورد بررسی قرار گرفته و SI نیز ثبت شد.

یافته ها: ۵۸ درصد بیماران دارای ضایعه در ناحیه سر بودند. در آزمایش میکروسکوپی قبل از درمان اکثر بیماران (۵۱درصد) بیش از ۷مخمر در هر شان داشتند. کشت ۷۷درصد نمونه مثبت بوده و مالاسزیا گلوبوزا (۵۷/۱درصد) شایعترین گونه جدا شده بود. در آزمایش میکروسکوپی بعد از درمان با محلول و شامپو به ترتیب ۸۹/۶درصد و ۸۲/۶درصد بیماران ۱-۳ مخمر در کل لام داشتند و کشت بعمل آمده از بیماران نیز به ترتیب در ۹۴/۸درصد و ۸۲/۶درصد موارد منفی بود. در مرحله قبل از درمان بیماران با SI متوسط دارای بیشترین میزان فراوانی بودند. در حالیکه در مرحله بعد از درمان بیشترین فراوانی در بیماران با SI ملایم مشاهده شد. کاهش SI در روز ۲۸ تنها با دریافت محلول رابطه معنی داری داشت. **استنتاج:** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از محلول کتوکونازول ۲درصد در بیماران SD در مقایسه با شامپو کتوکونازول ۲درصد، با کاهش بیشتر بار مخمری در ضایعات، اثر بهتری نیز در بهبودی علائم بالینی بیماران داشته است. از این رو این شکل دارویی می تواند بعنوان یکی از مناسب ترین داروها در درمان SD مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: کتوکونازول، مخمرهای مالاسزیا، درماتیت سبورویک.

مقدمه

مکرر همراه بوده و به صورت پاپول و پلاک های قرمز با حدود مشخص و پوسته های چرب عمدتاً روی پوست

درماتیت سبورویک (SD) Seborrhoeic dermatitis بیماری شایع تحت حاد و مزمنی است که با عودهای

این تحقیق طی شماره ۱۰۶-۸۶ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

E-mail: Zhajheydari@yahoo.co.uk

مؤلف مسئول: دکتر زهره حاج حیدری: ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزش درمانی بوعلی سینا

۱. دانشیار گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. استادیار گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴. دانشیار گروه پوست و عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۵. استاد گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۶. دانشیار گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۷. استادیار، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت: ۸۷/۷/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۸/۲۸ تاریخ تصویب: ۸۷/۱۰/۹

باشد، در مطالعه حاضر برای اولین بار شکل دارویی محلول کتوکونازول ۲درصد ساخته شد؛ سپس اثر آن بر بهبودی علامت های بالینی و مخمرهای مالاسزیا در بیماران مبتلا به درماتیت سبورویک در مقایسه با شامپوی کتوکونازول ۲درصد مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود که بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به SD مراجعه کننده به بخش پوست بیمارستان بوعلی سینا ساری و رازی تهران انجام شد. بیماران مصرف کننده دارو های ایجاد کننده SD نظیر متیل دوپا، کلرپرومازین، سایمیتیدین و بیمارانی که یک ماه قبل از مراجعه یا همزمان با مطالعه از داروهای موضعی یا سیستمیک ضد آکنه استفاده می کردند و بیماران مبتلا به بیماریهای سیستمیک از مطالعه حذف شدند. قبل از شروع درمان و متعاقب اخذ رضایت کتبی، هر بیمار توسط متخصص پوست تحت معاینه بالینی کامل قرار می گرفت. نوع ضایعه که شامل ژنرالیزه (درگیری بیشتر از یک ناحیه) و لوکالیزه (درگیری یک ناحیه)، محل تشریحی ضایعات، تعداد ضایعات التهابی، قرمزی، پوسته ریزی، خارش و سوزش به تفکیک برای هر بیمار ثبت شد. برای تعیین شدت SD از سیستم رتبه بندی (SI) Scoring Index (SI) توصیه شده بوسیله Koca و همکاران استفاده شد (۱۸). بر اساس این سیستم، شدت قرمزی، پوسته ریزی، خارش و سوزش در هر ناحیه از صفر تا ۳ رتبه بندی شد (عدم وجود=صفر، خفیف=۱، متوسط=۲، شدید=۳). مجموع این مقادارها بعنوان رتبه SD (در سه طیف ۰-۴ ملایم، ۵-۸ متوسط و ۹-۱۲ شدید) در نظر گرفته شد. بر این اساس هر بیمار قبل از درمان از SI ویژه ای برخوردار شد. سپس از بیمار برای تشخیص مالاسزیا نمونه گرفته شد. جهت انجام این کار ابتدا پوست نواحی درگیر (نواحی قرمز و پوسته ریزی

مناطق که فعالیت غدد سباسه بیشتری دارند (سر)، صورت و نواحی فوقانی تنه) ظاهر می شود (۱). این بیماری حدود ۳-۱۰ درصد جمعیت عمومی و ۵-۳ درصد کل بالغین جوان را مبتلا میکند (۲-۱). اگرچه علت واقعی آن ناشناخته است ولی عوامل زیادی از جمله قارچهای مخمری شکل مالاسزیا را در پیدایش آن دخیل دانسته اند (۱،۳،۴).

مالاسزیا از اعضای مهم میکرو فلور پوست انسان و حیوانات خونگرم است و شامل هفت گونه م. فورفور، م. ابتوزا، م. سولفه ای، م. رستریکتا، م. پکی درماتیس، م. گلوبوزا و م. سیمپودیالیس می باشد. در سالهای اخیر گونه های جدیدتری نیز به این هفت گونه اضافه شده و در حال حاضر این جنس شامل ۱۲ گونه است (۵). نتایج بدست آمده از مطالعات انجام شده در کشورهای مختلف حاکی از تنوع حضور گونه های مختلف مالاسزیا در بیماران مبتلا به SD است (۹-۶). این تنوع گونه ایی با توجه به حساسیت متفاوت گونه های مالاسزیا به داروهای مختلف در شرایط invitro (۱۰) می تواند اهمیت استفاده از داروی مناسب در بیماریهای ایجاد شده بوسیله این قارچ را خاطر نشان نماید.

با توجه به تأکید نقش گونه های مالاسزیا در بیماری SD، اثر درمانی داروهای ضدقارچی بر روی مالاسزیا و بهبودی علائم کلینیکی SD نیز در سالیان اخیر مورد توجه بوده است. محققین استفاده از ترکیبات آزولی بصورت خوراکی و موضعی در درمان بیماری SD را در مطالعات متعددی بررسی نمودند (۱۳-۱۱). در بین داروهای گروه آزول، کتوکونازول به اشکال دارویی مختلف برای درمان علامت های SD در نواحی مختلف بدن بیشتر مورد تحقیق قرار گرفته است (۱۷-۱۴). نتایج این تحقیقات نشان داده است که میزان بهبودی بین ۷۴ تا ۹۵ درصد می باشد.

با توجه به کمیاب بودن ترکیب موفقی از این دارو که بتواند علاوه بر استفاده آسان تاثیر مناسب و یکنواختی روی ضایعات نواحی مودار و بدون مو داشته

که کف شامپو ۵ دقیقه روی سر مانده و سپس آبکشی نمایند.

بیماران در بدو مراجعه، ۲ و ۴ هفته پس از اولین ویزیت به منظور بررسی بهبود علائم کلینیکی و عوارض دارو توسط پزشک متخصص پوست معاینه شدند و یافته های کلینیکی ثبت گردید و مجدداً دارای SI شدند. و نهایتاً با توجه به رتبه اخذ شده در قبل و بعد از درمان مورد ارزیابی از نظر نحوه بهبودی قرار گرفتند. همچنین میزان رضایت مندی بیماران نسبت به داروی داده شده نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان رضایت مندی بیماران در چهار وضعیت بهبود نداشته (۰)، ضعیف (۱)، متوسط (۲) و خوب (۳) در پایان درمان نیز ثبت گردید. در ضمن از بیماران کشت واسمیر مجدد جهت بررسی رشد قارچ پس از اتمام درمان در هفته ۴ انجام شد. علاوه بر آن بیماران یک ماه بعد از قطع درمان از جهت عود مجدد بررسی شدند.

از آزمون های T زوجی، آزمون نان پارامتریک (Wilcoxon) جهت مقایسه قبل و بعد درمان و آزمون آنالیز واریانس (برای اندازه های مکرر) جهت تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد. برای تعیین میزان رضایت مندی از ضرائب توافقی کاپا و آزمون کای دو (Chi-square) استفاده شد.

یافته ها

تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به (SD) مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۰ درصد زن و ۴۰ درصد مرد جامعه آماری را تشکیل می دادند. حداقل و حداکثر سن بیماران ۶۵-۱۲ سال با میانگین و انحراف معیار ۲۷/۳ و ۱۰/۲ بود. گروه سنی ۲۰ تا ۲۹ سال بیشترین در صد بیماران را تشکیل میدادند. ۴۶ درصد بیماران از تهران و ۵۴ درصد آنها از ساری بودند (جدول شماره ۱).

دهنده) با الکل ۷۰ درصد ضد عفونی شده و از ضایعات بوسیله اسکالپل پوسته تهیه گردید قسمتی از نمونه پس از رنگ آمیزی با بلودومیتیلن از نظر میکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفت. قسمتی دیگر در محیط Leeming and Notman Medium (LNM) کشت داده شد و پس از مشاهده رشد قارچی با روش های بیوشیمیایی (از جمله اسیمیلایون توین و تست کاتالاز) نوع گونه مالاسزیا مشخص گردید (۱۹).

به ۷۷ بیمار محلول کتوکونازول ۲ درصد موضعی داده شد و به آنها توصیه گردید دارو را روزانه ۲ نوبت هر بار ۲۰ قطره به مدت ۴ هفته در ناحیه مبتلا به ضایعه مصرف نمایند. برای تهیه محلول کتوکونازول ۲ درصد از پودر کتوکونازول (مرک- آلمان)، ایزوپروپیل الکل، اتانول ۷۰ درجه و توین ۸۰ استفاده شد. برای سنجش پایداری محلول، میزان ماده موثره (کتوکونازول) اندازه گیری شد. آزمایشات سیستماتیک پایداری برای تعیین عمر مصرف محلول (Shelf life) انجام نشده است بلکه برای حصول اطمینان از اینکه محلول ساخته شده در طول آزمایشات بالینی پایدار می باشد پایداری محلول در مدت یک ماه نگهداری در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد بررسی شده و با استفاده از جذب UV کتوکونازول و مقایسه آن با استاندارد، میزان ماده موثره تعیین گردید. بدین معنی که جذب محلول در زمان ساخت با دستگاه اسپکتروفتومتری UV اندازه گیری شد و پس از یکماه نگهداری محلول در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد نیز دوباره جذب محلول اندازه گیری شد.

همچنین بعنوان کنترل به ۲۳ بیمار شامپوی کتوکونازول ۲ درصد (ساخت شرکت لابراتورهای شهر دارو با شماره ثبت (۱۲۲۸۰۵۱۴۱۸) داده شد و به آنها توصیه گردید به مدت چهار هفته (دو هفته اول یک روز در میان و دو هفته دوم سه روز در میان) شامپوی کتوکونازول را در ناحیه سر استفاده نمایند به گونه ای

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب سن، جنس و محل جغرافیایی

سن	محل (شهر) مراجعه بیماران مورد مطالعه		ساری		تهران	
	جنس	مرد (درصد) تعداد	زن (درصد) تعداد	مرد (درصد) تعداد	زن (درصد) تعداد	مجموع (درصد) تعداد
۱۰-۱۹		۵(۲۵)	۱۰(۲۹/۴)	۶(۳۳/۳)	۳(۱۰/۷)	۲۴(۲۴)
۲۰-۲۹		۸(۴۰)	۱۶(۴۷)	۶(۳۳/۳)	۱۴(۵۰)	۴۴(۴۴)
۳۰-۳۹		۴(۲۰)	۴(۱۱/۸)	۲(۱۱/۱)	۶(۲۱/۵)	۱۶(۱۶)
۴۰-۴۹		۳(۱۵)	۲(۵/۹)	۴(۲۲/۲)	۴(۱۴/۳)	۱۳(۱۳)
≥۵۰		۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۳/۵)	۳(۳)
مجموع		۲۰(۱۰۰)	۳۴(۱۰۰)	۱۸(۱۰۰)	۲۸(۱۰۰)	۱۰۰(۱۰۰)

درمان نشان داد که اکثر بیماران (۵۱ درصد) بیش از ۷مخمر در هر شان داشتند، همچنین کشت ۷۷ درصد نمونه ها مثبت بود (جدول شماره ۲). م. گلوبوزا گونه غالب جدا شده از هر دو گروه تهران و ساری بود و پس از آن م. فورفور، م. رستریکتا و م. سیمپودیالیس در درجات بعدی قرار داشتند.

همچنین ۵۹ درصد بیماران ضایعه لوکالیزه و ۴۱ درصد آنها ضایعه ژنرالیزه داشتند. در ۵۸ درصد بیماران ضایعه در ناحیه سر، ۱ درصد در ناحیه صورت، ۳۴ درصد در ناحیه سر و صورت، ۴ درصد در ناحیه سر، صورت و تنه و ۳ درصد در ناحیه سر و تنه مشاهده شد.

نتایج اسمیر و کشت بعمل آمده از بیماران قبل از

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی بیماران بر حسب نتیجه اسمیر و کشت پوسته های برداشت شده از ضایعات قبل و بعد از درمان با محلول و شامپو

تعداد مخمر	قبل از درمان		بعد از درمان با	
	درصد) تعداد	محلول (درصد) تعداد	شامپو (درصد) تعداد	محلول (درصد) تعداد
۱-۳ مخمر در کل لام	۴(۴)	۶۹(۸۹/۶)	۱۹(۸۲/۶)	۰(۰)
۱-۳ مخمر در هر شان	۲۰(۲۰)	۵(۶/۴)	۰(۰)	۴(۱۷/۴)
۴-۷ مخمر در هر شان	۲۵(۲۵)	۳(۳/۸)	۰(۰)	۰(۰)
بیش از ۷ مخمر در هر شان	۵۱(۵۱)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
مجموع	۱۰۰(۱۰۰)	۷۷(۱۰۰)	۲۳(۱۰۰)	۲۳(۱۰۰)
کشت مثبت	۷۷(۷۷)	۴(۵/۲)	۴(۱۷/۴)	۴(۱۷/۴)
کشت منفی	۲۳(۲۳)	۷۳(۹۴/۸)	۱۹(۸۲/۶)	۱۹(۸۲/۶)
مجموع	۱۰۰(۱۰۰)	۷۷(۱۰۰)	۲۳(۱۰۰)	۲۳(۱۰۰)

مقایسه با محلول استاندارد کتوکونازول میزان ماده موثره یعنی میزان کتوکونازول در زمان ساخت ۹۹/۵ درصد و بعد از یک ماه ۹۹/۲ درصد بوده است.

جذب محلول کتوکونازول در زمان ساخت با دستگاه اسپکتروفتومتری UV اندازه گیری شده و پس از یکماه نگهداری محلول در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد نیز دوباره جذب محلول اندازه گیری شده است که در

بعد از درمان با شامپو اکثر بیماران (۸۲/۶ درصد) ۳-۱ مخمر در کل لام داشتند و کشت ۱۷/۴ درصد مثبت بود (جدول شماره ۲). بعد از درمان با محلول اکثر بیماران (۸۹/۶ درصد) ۳-۱ مخمر در کل لام داشتند؛ کشت ۵/۲ درصد افراد مثبت بود (جدول شماره ۲). آزمون آماری نشان داد که رابطه معنی داری بین نتیجه اسمیر و دریافت محلول کتوکونازول ۲ درصد وجود دارد ($P=0/045$). اما رابطه معنی داری بین نتیجه کشت پس از درمان با شامپو و محلول وجود نداشت. جدول شماره ۳ توزیع فراوانی بیماران بر حسب SI

قبل و بعد از درمان با شامپو و محلول را نشان می‌دهد. بیماران با SI متوسط دارای بیشترین میزان فراوانی (۷۲/۷ درصد) در مرحله قبل از درمان با شامپو بودند. در حالیکه در مرحله بعد از درمان بیماران با SI ملایم دارای بیشترین میزان فراوانی (۶۰/۸ درصد) بودند. در دریافت کنندگان محلول، بیشترین میزان فراوانی در ۷۸/۲ درصد در بیماران با SI متوسط در مرحله قبل از درمان دیده شد. در حالیکه در مرحله بعد از درمان بیماران با SI ملایم بیشترین میزان فراوانی (۸۳/۱ درصد) را داشتند (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی بیماران بر حسب SI قبل و بعد از درمان با شامپو و محلول

روزها	روز صفر		روز ۱۴		روز ۲۸		SI
	شامپو (درصد) تعداد	محلول (درصد) تعداد	شامپو (درصد) تعداد	محلول (درصد) تعداد	شامپو (درصد) تعداد	محلول (درصد) تعداد	
ملایم	۱(۴/۳)	۸(۱۰/۵)	۱۲(۵۲/۱)	۴۶(۵۹/۷)	۱۴(۶۰/۸)	۶۴(۸۳/۱)	
متوسط	۱۸(۷۸/۲)	۵۶(۷۲/۷)	۱۰(۴۳/۴)	۳۰(۳۹)	۹(۳۹/۲)	۱۳(۱۶/۹)	
شدید	۴(۱۷/۵)	۱۳(۱۶/۸)	۱(۴/۵)	۱(۱/۳)	۰(۰)	۰(۰)	
مجموع	۲۳(۱۰۰)	۷۷(۱۰۰)	۲۳(۱۰۰)	۷۷(۱۰۰)	۲۳(۱۰۰)	۷۷(۱۰۰)	

آزمون آماری نشان داد که SI روز بیست و هشتم با دریافت محلول رابطه معنی داری دارد ($P=0/007$). در حالیکه این رابطه در دریافت کنندگان شامپو معنی دار نبود. جداول شماره ۴ و ۵ توزیع فراوانی بیماران بر حسب میزان مخمر در اسمیر و کشت بدست آمده از ضایعات و SI قبل و بعد از درمان با شامپو و محلول را نشان می‌دهد. نتایج گویای آن است که درصد میزان مخمر بعد از درمان با محلول بیشتر از شامپو کاهش

می‌یابد. همچنین میزان کشت مثبت نیز از همین قاعده پیروی می‌کند. رابطه SI در روز ۱۴ و ۲۸ و نتیجه اسمیر و کشت پس از درمان با دریافت شامپو و محلول مقایسه گردید. آزمون آماری نشان داد که در گروه دریافت کنندگان محلول در روز بیست و هشتم، SI با کاهش میزان مخمر و نتیجه کشت رابطه معنی داری دارد ($P=0/045$).

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی بیماران بر حسب میزان مخمر در اسمیر، کشت پوسته های برداشت شده از ضایعات و SI قبل و بعد از درمان با شامپو

شدید			متوسط			ملایم		SI	
روز ۲۸	روز ۱۴	روز صفر (قبل از درمان)	روز ۲۸	روز ۱۴	روز صفر (قبل از درمان)	روز ۲۸	روز ۱۴	روز صفر (قبل از درمان)	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۷(۷۰)	۵(۵۵/۵)	۰(۰)	۱۲(۱۰۰)	۱۴(۱۰۰)	۰(۰)	۱-۳ مخمر در کل لام
۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۴(۲۲/۲)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۱۰۰)	۱-۳ مخمردر هر شان
۱(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۳(۳۰)	۴(۴۴/۵)	۵(۲۷/۸)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۴-۷ مخمردر هر شان
۰(۰)	۰(۰)	۴(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۹(۵۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	بیش از ۷ مخمر در هر شان
۱(۱۰۰)	۰(۰)	۴(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)	۹(۱۰۰)	۱۸(۱۰۰)	۱۲(۱۰۰)	۱۴(۱۰۰)	۱(۱۰۰)	مجموع
۱(۱۰۰)	۰(۰)	۴(۱۰۰)	۳(۳۰)	۴(۴۴/۵)	۱۷(۹۴/۴)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۱۰۰)	کشت مثبت
۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۷(۷۰)	۵(۵۵/۵)	۱(۵/۶)	۱۲(۱۰۰)	۱۴(۱۰۰)	۰(۰)	کشت منفی
۱(۱۰۰)	۰(۰)	۴(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)	۹(۱۰۰)	۱۸(۱۰۰)	۱۲(۱۰۰)	۱۴(۱۰۰)	۱(۱۰۰)	مجموع

جدول شماره ۵: توزیع فراوانی بیماران بر حسب میزان مخمر در اسمیر، کشت پوسته های برداشت شده از ضایعات و SI قبل و بعد از درمان با محلول

شدید			متوسط			ملایم		SI	
روز ۲۸	روز ۱۴	روز صفر (قبل از درمان)	روز ۲۸	روز ۱۴	روز صفر (قبل از درمان)	روز ۲۸	روز ۱۴	روز صفر (قبل از درمان)	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰(۰)	۱(۱۰۰)	۲(۱۵/۴)	۱۴(۹۲/۳)	۲۸(۹۳/۴)	۲(۳/۶)	۵۷(۸۹)	۴۰(۸۷)	۰(۰)	۱-۳ مخمر در کل لام
۰(۰)	۰(۰)	۳(۲۳)	۰(۰)	۱(۳/۳)	۹(۱۶)	۵(۷/۸)	۴(۸/۷)	۳(۳۷/۵)	۱-۳ مخمردر هر شان
۰(۰)	۰(۰)	۵(۳۸/۶)	۱(۷/۷)	۱(۳/۳)	۱۲(۲۱/۴)	۲(۳/۲)	۲(۴/۳)	۳(۳۷/۵)	۴-۷ مخمردر هر شان
۰(۰)	۰(۰)	۳(۲۳)	۰(۰)	۰(۰)	۳۳(۵۹)	۰(۰)	۰(۰)	۲(۲۵)	بیش از ۷ مخمر در هر شان
۰(۰)	۱(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۳۰(۱۰۰)	۵۶(۱۰۰)	۶۴(۱۰۰)	۴۶(۱۰۰)	۸(۱۰۰)	مجموع
۰(۰)	۰(۰)	۱۱(۸۴/۶)	۱(۷/۷)	۰(۰)	۳۷(۶۶)	۳(۴/۶)	۴(۸/۷)	۷(۸۷/۵)	کشت مثبت
۰(۰)	۱(۱۰۰)	۲(۱۵/۴)	۱۲(۹۲/۳)	۳۰(۱۰۰)	۱۹(۳۴)	۶۱(۹۵/۴)	۴۲(۹۱/۳)	۱(۱۲/۵)	کشت منفی
۰(۰)	۱(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۱۳(۱۰۰)	۳۰(۱۰۰)	۵۶(۱۰۰)	۶۴(۱۰۰)	۴۶(۱۰۰)	۸(۱۰۰)	مجموع

محلول بوده است. میزان رضایتمندی در روز ۲۸ برای مصرف شامپو ۴۷/۸ درصد بود. رابطه رضایتمندی بیماران در روز چهاردهم با دریافت شامپو و محلول با آزمون کای دو مورد بررسی قرار گرفت و اختلاف معنی

جدول شماره ۶ توزیع فراوانی بیماران از نظر رضایتمندی بعد از مصرف محلول و شامپو در روزهای ۱۴ و ۲۸ دوره درمانی را نشان می دهد. بالاترین میزان رضایتمندی (۸۰/۵ درصد) ۲۸ روز بعد از مصرف

داری بین این دو گروه مشاهده نشد. در حالیکه رابطه بین رضایتمندی بیماران و دریافت مملول در روز بیست و هشتم معنی دار بود ($P=0/007$).

جدول شماره ۶: توزیع فراوانی بیماران از نظر رضایتمندی بعد از مصرف مملول و شامپو در روز ۱۴ و ۲۸ دوره درمانی

میزان رضایتمندی	مملول		شامپو	
	روز ۱۴	روز ۲۸	روز ۱۴	روز ۲۸
	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد
ندارد	۱(۱/۳)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)
ضعیف	۱(۱/۳)	۲(۲/۷)	۰(۰)	۱(۴/۴)
متوسط	۲۴(۳۱/۲)	۱۳(۱۶/۸)	۱۰(۴۳/۴)	۱۱(۴۷/۸)
خوب	۵۱(۶۶/۲)	۶۲(۸۰/۵)	۱۳(۵۶/۶)	۱۱(۴۷/۸)
مجموع	۷۷(۱۰۰)	۷۷(۱۰۰)	۲۳(۱۰۰)	۲۳(۱۰۰)

قابل ذکر است که در هر دو گروه بیماران که با شامپو و یا مملول بهبودی ایجاد گردید یک ماه بعد از قطع درمان عود مجدد بیماری مشاهده نگردید.

بحث

یکی از مهمترین بیماریهای مرتبط با مالاسزیا درماتیت سبورویک (SD) است (۴،۳،۱). در مطالعات بیشماری افزایش تعداد مخمرهای مالاسزیا در شوره سر و همچنین ارتباط بین تعداد مخمرهای مالاسزیا و شدت بیماری درماتیت سبورویک نشان داده شده است (۲۰،۴،۳،۱). علاوه بر آن نشان داده شده است که درمان با داروهای ضد قارچی نظیر کتوکونازول نیز منجر به بهبود ضایعات و کاهش تعداد مخمرهای مالاسزیا روی پوست بیماران مبتلا به SD می شود (۱۱-۱۷). از این رو در مطالعه حاضر تاثیر داروی کتوکونازول در شکل مملول بر روی بیماران SD مورد ارزیابی قرار گرفته است. علت استفاده از شکل مملول تهیه آسان آن و استفاده راحت در مناطق مختلف بدن از جمله سر، صورت و بدن بود. از طرف دیگر شامپوی

کتوکونازول را نمی توان به میزان زیاد استفاده نمود و استفاده بیشتر از دو بار در هفته آن ایجاد عارضه می کند (۲۱). علت استفاده از ترکیب کتوکونازول نیز تاثیر مثبت آن روی گونه مالاسزیا و به تبع آن روی بیماران SD میباشد که این مطلب توسط محققین مختلف مورد بررسی قرار گرفت (۱۷-۱۵) و از آن بعنوان داروی انتخابی این بیماران یاد شده است.

در مطالعه حاضر گروه سنی ۲۰ تا ۲۹ سال بیشترین در صد بیماران را تشکیل می دادند که با نتایج تحقیقات برخی محققین هماهنگی دارد (۹-۷). ۶۰ درصد بیماران زن و ۴۰ درصد مرد بودند. اگرچه نتایج برخی از گزارشات حاکی از بالاتر بودن میزان ابتلا مردان به بیماری های مرتبط با مالاسزیا نسبت به زنان میباشد (۹،۷) ولی برخی مطالعات دیگر این میزان را در زنان بیشتر ذکر کرده اند (۲۴،۲۳).

در مورد محل درگیری ضایعه نیز مشخص شد که سر بیشتر از دیگر نقاط بدن درگیر میشود و درگیری توام سر و صورت در درجه بعدی قرار دارد. که این یافته توسط سایر محققین نیز مطرح شده بود (۲۵،۹).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در بررسی میکروسکوپی از پوسته های بیماران در مرحله قبل از درمان، در ۱۰۰ درصد موارد حضور مخمر مثبت است. بررسی ها نشان می دهد که نتایج آزمایش مستقیم ضایعات پوستی مرتبط با مالاسزیا بسیار متغیر بوده و بین ۳۳ تا ۱۰۰ درصد می باشد (۲۷،۲۶،۲۳). این ناهماهنگی در نتایج می تواند ناشی از فاکتورهای مداخله گر مانند سن، جنس، نوع ضایعه، محل نمونه گیری، روش نمونه گیری، نوع میکروسکوپ و بالاخره توانایی تکنسین در تشخیص میکروسکوپی نمونه ها باشد. در ۷۷ درصد موارد کشت پوسته های بدست آمده از بیماران مثبت بود. م. گلوبوزا گونه غالب جدا شده از هر دو گروه تهران و ساری بود و پس از آن م. فورفور و م.

رستریکتا در درجات بعدی قرار داشتند. همچنین م.سیمپو دیالیس بعنوان کمترین گونه جدا شده در این مطالعه شناخته شد که یک هماهنگی نسبی با نتایج سایر محققین نشان می دهد (۲۴،۲۳،۹،۷).

بعد از درمان نیز از پوسته ها کشت بعمل آمد و تنها ۵/۲ درصد در گروه دریافت کننده محلول و ۱۷/۴ درصد در گروه دریافت کننده شامپو کشت مثبت شد و این مساله بخاطر اثر تداخلی دارو بر روی رشد قارچ و کم بودن پوسته های جدا شده از بیمار بود. نتایج SI بیماران قبل و بعد از درمان با شامپو و محلول نشان میدهد که SI ملایم در افراد دریافت کننده شامپو و محلول در روز بیست و هشتم بیشترین مقدار است. همچنین از تعداد افراد با SI متوسط و شدید در روزهای ۱۴ و ۲۸ کم میشود؛ این موضوع نشان دهنده تاثیر مثبت دارو بر بهبود علایم بالینی است. علاوه بر آن مقایسه SI بدست آمده در روزهای ۰، ۱۴، ۲۸ در دریافت کنندگان محلول و شامپو نشان داد که تنها در روز ۲۸ اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه از بیماران مورد مطالعه وجود دارد ($P=0/003$)؛ ولی در روزهای ۰ و ۱۴ چنین اختلافی دیده نمی شود. علت این مساله می تواند بخاطر پروسه درمانی و زمان مورد نیاز برای تاثیر دارو باشد. مقایسه SI بدست آمده از بیماران قبل و بعد از درمان در دو گروه دریافت کنندگان شامپو و محلول با بار مخمری در ضایعات و نتیجه کشت نیز نشان داد که استفاده از محلول کتوکونازول ۲ درصد در بیماران SD در مقایسه با شامپو کتوکونازول ۲ درصد اثر بهتری بر درمان و کاهش بار مخمری در پوسته ها دارد. آزمون آماری نشان داد که در گروه دریافت کنندگان محلول در روز ۲۸، رابطه معنی داری بین SI کاهش میزان مخمر و نتیجه کشت وجود دارد. این موضوع در تایید یافته های محققین دیگر (۲۲، ۲۰، ۱۰) می باشد که بدنبال استفاده از داروهای ضد قارچی در افراد مبتلا به SD، همراه با

کاهش در تعداد مخمرهای ناحیه مبتلا، بهبودی قابل توجهی در علائم بالینی نیز مشاهده می شود. علاوه بر آن در مطالعه حاضر مشخص گردید که این اثر بخشی در گروه دریافت کنندگان محلول بیشتر می باشد.

Swinyer و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که ژل کتوکونازول ۲ درصد باعث کاهش علایم بالینی چون اریتم، پوسته ریزی، سوزش و خارش و SI در روز ۲۸ در بیماران SD با شدت متوسط و شدید میشود و اختلاف معنی داری با گروه کنترل دارد (۱۶). در مطالعه Peyri و همکاران در سال ۲۰۰۷ که اریتم، پوسته ریزی، سوزش و خارش از معیار های رتبه بندی بیماران مبتلا به SD بود، نیز نشان داده شد که آزلوها و استروئیدها در کاهش این علامت ها نقش دارند (۲۸).

در تحقیق ما نیز این یافته ها مورد تایید قرار گرفته و مشخص شد که SI با مصرف محلول و شامپوی کتوکونازول ۲ درصد بخصوص در روز ۲۸ کاهش می یابد. در بررسی حاضر حداکثر میزان بهبودی در روز ۲۸ و در بیماران دریافت کننده محلول بود که به همراه آن میزان رضایتمندی در استفاده از محلول کتوکونازول در روز ۲۸ و حتی در روز ۱۴ نیز به نحو مشخصی بالاتر از میزان رضایت مندی در دریافت کنندگان شامپو بود. آزمون آماری رابطه معنی داری بین میزان رضایتمندی و استفاده از محلول کتوکونازول را نیز نشان داد. این موضوع تاثیر بیشتر محلول و رضایت استفاده از آن بوسیله بیماران را در مقایسه با شامپو مطرح میسازد.

با توجه به کاهش میزان مخمر در اسمیر، کاهش کشت مثبت پوسته ها، کاهش SI و افزایش میزان رضایت مندی ۲۸ روز بعد از درمان میتوان چنین استنباط کرد که استفاده از محلول کتوکونازول ۲ درصد در بیماران SD در مقایسه با شامپو کتوکونازول ۲ درصد، با کاهش بیشتر بار مخمری در ضایعات، در بهبودی علایم بالینی بیماری و افزایش بهبودی بیماران با استفاده از

تشکر و سپاس را داریم. لازم بذکر می باشد که این طرح تحقیقاتی در قالب پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ شناسی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، خانم فرزانه حاجی اسمعیل حجار به انجام رسیده است و از پشتیبانی مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران استفاده نموده است.

محلول کتوکونازول ۲ درصد موثرتر است. از این رو این شکل دارویی می تواند بعنوان یکی از مناسب ترین داروها در درمان SD مورد توجه قرار گیرد

سپاسگزاری

بدین وسیله از همه بیمارانی که با صبر و متانت فوق العاده خود اجازه دادند تا این تحقیق انجام شود کمال

References

- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL Jr. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(5):785-798.
- Plewig G, Jonsen T, Seborrheic dermatitis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill; 1999.1482-1489.
- Crespo Erchiga V, Delgado Florencio V. *Malassezia* species in skin diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15(2):133-142.
- Rincón S, Celis A, Sopó L, Motta A, Cepero de García MC. *Malassezia* yeast species isolated from patients with dermatologic lesions. *Biomedica* 2005; 25 (2):189-195.
- Ashbee HR. Update on the genus *Malassezia*. *Medical Mycol* 2007; 45: 287-303.
- Mirza SH, Rehman H, Khan MA. Role of *Malassezia* yeast (*pityrosporum*) in seborrheic dermatitis (SD). *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15 (12): 771-773.
- Gaitanis G, Velegraki A, Alexopoulos EC, Chasapi V, Tsigonia A, Katsambas A. Distribution of *Malassezia* species in pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate *M. globosa*. *Br J Dermatol* 2006; 154(5):854-859.
- Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R. Molecular analysis of *Malassezia* microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects. *J Invest Dermatol* 2008;128(2): 345-351.
- Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. *Med Mycol* 2000; 38(5): 337-341.
- Miranda KC, de Araujo CR, Costa CR, Passos XS, de Fátima Lisboa Fernandes O, do Rosário Rodrigues Silva M, et al. Antifungal activities of azole agents against the *Malassezia* species. *Int J Antimicrob Ag* 2007; 29(3):281-284.
- Shemer A, Kaplan B, Nathansohn N, Grunwald MH, Amichai B, Trau H, et al. Treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study. *Isr Med Assoc J* 2008;10(6):417-418.
- Shemer A, Nathansohn N, Kaplan B, Weiss G, Newman N, Trau H. Treatment of

scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol* 2000; 39(7): 532-534.

13. Cömert A, Bekiroglu N, Gürbüz O, Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study. *Am J Clin Dermatol* 2007;8(4):235-238.

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

15. Borgers M, Degreef H. The role of ketoconazole in seborrheic dermatitis. *Cutis* 2007; 80(4):359-363.

16. Swinyer LJ, Decroix J, Langner A, Quiring JN, Blockhuys S. Ketoconazole gel 2% in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis. *Cutis* 2007; 79(6):475-482.

17. Faergemann J, Borgers M, Degreef H. A new ketoconazole topical gel formulation in seborrheic dermatitis: an updated review of the mechanism. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(9):1365-1371.

18. Koca R, Altinyazar HC, Eştürk E. Is topical metronidazole effective in seborrheic dermatitis A double-blind study. *Int J Dermatol* 2003; 42(8):632-635.

19. Guillot J, Guého E, Lesourd M, Midgley G, Chévrier G, Dupont B Identification of *Malassezia* species - a practical approach. *Med Mycol* 1996; 6: 103-110.

20. Pierard-franchimont C. Correlation between *Malassezia* spp. load and dandruff severity. *J Mycol Med* 1998; 8:83-86.

21. <http://www.drugs.com/cdi/ketoconazole-shampoo.html>

22. McGinley KJ, Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1975; 64(6):401-405.

23. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol* 2001; 39: 243-251.

24. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casano A. Isolation and identification of *malassezia* spp. in pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and healthy skin. *Rev Iberoan Micol* 1999; 16:S16-S21.

25. Warner RR, Schwartz JR, Boissy Y, Dawson TL Jr. Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(6):897-903.

26. Sandström Falk MH, Tengvall Linder M, Johansson C, Bartosik J, Bäck O, Särnhult T, et al. The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2005; 85:17-23.

27. Tarazooie B, Kordbachen P, Zaini F, Zomorodian K, Saadat F, Zeraati H, et al. Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran. *BMC Dermatol* 2004; 4:5.

28. Peyrí J, Leonart M, Grupo español del Estudio SEBDERM. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98(7):476-482.