الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

# فعالية مثبطات JAK مقابل الستيرويدات الموضعية في الأكزيما التأتبية

# Efficacy of JAK inhibitors versus topical steroids in atopic eczema

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

**إعداد الطالبة:**

**آنجيلا منهل البشارة**

**إشراف الدكتور:**

**عصام أشقر**

**2025-2024 م**

# الفهرس:


| العنوان | رقم الصفحة |
|---|---|
| 1. المقدمة: | 6 |
| 2. الجلد من منظور مناعي: | 8 |
| 3. الخلل المناعي في التهاب الجلد التأتبي: | 11 |
| 4. الأسباب والآلية الإمراضية: | 13 |
| 5. التظاهرات السريرية: | 18 |
| 1.5. التظاهرات الجلدية: | 18 |
| 2.5. التظاهرات السريرية خارج الجلد: | 19 |
| 1.2.5. التهاب الأنف التحسسي: | 19 |
| 2.2.5. الربو القصبي التحسسي: | 19 |
| 3.2.5. الحساسية الغذائية: | 20 |
| 4.2.5. أمراض العيون: | 21 |
| 5.2.5. أمراض المناعة الذاتية: | 22 |
| 6. التشخيص: | 23 |
| 7. العلاج: | 24 |
| 1.7. الترطيب الجلدي: | 24 |
| 2.7. تحديد العوامل المحفزة للمرض وتجنبها: | 25 |
| 3.7. الستيروئيدات الموضعية، ومنظمات المناعة الموضعية: | 26 |
| 4.7. العلاج الضوئي والعلاجات الجهازية: | 27 |
| 5.7. العلاجات الحيوية ومثبطات اليانوس كيناز (JAK): | 29 |
| 8. الحرائك الدوائية لدواء الروكسوليتينيب Ruxolitinib: | 32 |
| 1.8. الامتصاص والتوزع: | 32 |
| 2.8. الاستقلاب: | 32 |
| 3.8. الاطراح: | 33 |

## الفهرس:


| العنوان | رقم الصفحة |
|---|---|
| 4.8. اختلال وظيفة الكبد والكلى: | 34 |
| 5.8. التفاعلات الدوائية: | 34 |
| 9. الآثار الجانبية والسمية: | 36 |
| 10. طرق معايرة الروكسوليتينيب: | 37 |
| 1.10. طريقة التحليل بال HPLC (طريقة الشركة المصنعة للمنتج الأصلي): | 37 |
| 2.10. كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالية الأداء HPTLC | 41 |
| 3.10. طرق الكشف بالأشعة فوق البنفسجية (UV): | 42 |
| 4.2. طرق التحليل الكهروكيميائي: | 44 |
| الحالة السريرية | 47 |
| الاستبيان | 49 |
| المراجع | 53 |

## جدول الاختصارات والمصطلحات:

| باللغة العربية | الاختصار | باللغة الانكليزية |
|---|---|---|
| التهاب الجلد التأتبي | AD | Atopic Dermatitis |
| مؤشر مساحة وشدة الأكزيما | EASI | Eczema Area and Severity Index |
| نظام تقييم الاكزيما التأتبية | SCORAD | SCOring Atopic Dermatitis |
| الخلايا القاتلة الطبيعية | NKs | Natural Killer cells |
| الببتيدات المضادة للميكروبات | AMPs | Antimicrobial Peptides |
| خلايا لانغرهانس | LCs | Langerhans Cells |
| مستقبلات التعرف على الأنماط | PRRs | Pattern Recognition Receptors |
| معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الفئة الثانية | MHC–II | Major Histocompatibility Complex Class II |
| مستضد الكريات البيضاء البشرية من النوع الثاني | HLA–II | Human Leukocyte Antigen Class II |
| الإنترفيرون–غاما | INF–γ | Interferon Gamma |
| المستقبلات الشبيهة بالتول | TLRs | Toll-Like Receptors |
| الأنماط الجزيئية المرتبطة بالعوامل الممرضة | PAMPs | Pathogen-Associated Molecular Patterns |
| عامل النخر الورمي ألفا | TNF–α | Tumor Necrosis Factor-alpha |
| الفيلاغرين | FLG | Filaggrin |
| عوامل الترطيب الطبيعية | NMFs | Natural Moisturizing Factors |
| فيروس التنفسي المخلوي | RSV | Respiratory Syncytial Virus |
| فقدان الماء عبر البشرة | TEWL | Transepidermal Water Loss |
| الجمعية الوطنية للتميز الصحي والرعاية | NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| المكورات العنقودية المقاومة للميتسلين | MRSA | Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus |
| الأشعة فوق البنفسجية ب | UVB | Ultraviolet B |
| اليانوس كيناز | JAK | anus Kinase |
| وكالة الأدوية الأوروبية | EMA | European Medicines Agency |
| كرياتين الفوسفوكيناز | CPK | Creatine Phosphokinase |
| داء الطعم ضد الثوي | GVHD | Graft-versus-Host Disease |
| مديد التحرر | SR | Sustained Release |

## جدول الاختصارات والمصطلحات:

| باللغة العربية | الاختصار | باللغة الانكليزية |
|---|---|---|
| فوري التحرر | IR | Immediate Release |
| التليف النقوي الأولي | PMF | Primary Myelofibrosis |
| معدل الترشيح الكبيبي المُقدَّر | eGFR | Estimated Glomerular Filtration Rate |
| التفاعلات الدوائية | DDIs | Drug-Drug Interactions |
| الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء | HPLC | High-Performance Liquid Chromatography |
| كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة | TLC | Thin-Layer Chromatography |
| كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالية الأداء | HPTLC | High-Performance Thin-Layer Chromatography |
| الأشعة فوق البنفسجية | UV | Ultraviolet |
| التركيز المذيلي الحرج | CMC | Critical Micelle Concentration |

## قائمة الأشكال والجداول:


| الشكل: | رقم الصفحة |
|---|---|
| **الشكل (1): جهاز ال HPTLC** | 40 |
| **الشكل (2): أقسام جهاز ال UV spectrophotometer** | 42 |
| الشكل (3): شكل توضيحي لجهاز التحليل الكهروكيميائي. | 45 |
| الشكل (4): صورة توضيحية لجهاز ال HPLC | 45 |
| **الجدول (1): الأدوية الجهازية البارزة لعلاج التهاب الجلد التأتبي .** | 27 |

## 1. المقدمة:

التهاب الجلد التأتبي (Atopic Dermatitis – AD)، المعروف أيضًا باسم الإكزيما التأتبية، هو مرض جلدي التهابي مزمن يتميز بتنوع تظاهراته. عادةً ما ينتج عن محفزات بيئية لدى أفراد لديهم استعداد جيني للمرض. يتميز AD بحكة شديدة (تتفاقم ليلًا)، وجلد جاف متصلب مغطى بحطاطات مثيرة للحكة قد تفرز سائلًا صافيًا عند الحك. بالإضافة إلى ذلك، غالبًا ما يُستخدم مصطلحا جفاف الجلد والسماك (Ichthyosis) لوصف الحالات المرتبطة بـ AD [1]. يبلغ معدل انتشار AD حوالي 20٪ في مرحلة الطفولة و1–3٪ لدى البالغين، ويلاحظ إصابة النساء بشكل أكبر، وفقًا لمنحنى ثنائي الذروة يصل أقصاه في مرحلة الطفولة المبكرة ومنتصف العمر [2]. احتل AD المرتبة 15 في دراسة العبء العالمي للأمراض (1990–2017) بين جميع الأمراض غير المميتة، والمرتبة الأولى بين الأمراض الجلدية عند قياسها بسنوات العمر المعدلة حسب الإعاقة (DALYs). يتطلب علاج AD زيارات طبية متكررة والتزامًا بالعلاج، حيث تبلغ التكاليف المباشرة للمريض في الولايات المتحدة حوالي 600 دولار سنويًا في المتوسط. يُعد AD جزءًا من "الثلاثي التأتبي"، إلى جانب التهاب الأنف التحسسي والربو القصبي [3].

يمكن تصنيف AD بناءً على العمر عند ظهور المرض. يصنف المرضى الأطفال إلى ثلاث فئات رئيسية: تشمل فئة "البدء المبكر جدًا" المرضى الذين تظهر عليهم العلامات الأولى للمرض في عمر ثلاثة أشهر، حيث يتحسن جزء كبير منهم تحسنًا كاملًا بعمر السنتين، وتمثل هذه الفئة أكثر من ثلثي الحالات. تصنف الحالات بين عمر سنتين وست سنوات ضمن فئة "البدء المبكر"، بينما تُصنف الحالات بين ستة وأربعة عشر عامًا ضمن "بدء الطفولة". تشمل فئة "بدء المراهقة" المرضى بين أربعة عشر وثمانية عشر عامًا. في المقابل، يصنف البالغون إلى فئتين رئيسيتين: تشمل فئة "بدء البلوغ" المرضى بين عشرين وستين عامًا، بينما تشمل فئة "البدء المتأخر جدًا" المرضى فوق الستين عامًا [4].

يُنصح بالتمييز الدقيق للتشخيص لدى كبار السن، حيث قد تظهر حالات أخرى مثل الجرب والصدفية والحمامي ولمفوما الخلايا التائية الجلدية بشكل مشابه لـ AD في مراحله المبكرة. يعتمد تشخيص AD على الملاحظات السريرية لعدم وجود فحوص مخبرية محددة ومعتمدة. في الحالات المشكوك فيها، قد يُوصى بخزعات جلدية [5].

وفقًا لمعايير التشخيص التي وضعتها مجموعة العمل البريطانية، يتطلب تشخيص AD وجود حكة جلدية مع ثلاثة معايير ثانوية أو أكثر، تشمل التهاب ثنيات الجلد أو وجود آفات جلدية، وجود تاريخ من جفاف الجلد العام، والربو، وظهور طفح جلدي قبل عمر السنتين [6]. تجدر الإشارة إلى أن هذه المعايير لا تنطبق على الأطفال الصغار جدًا خاصة الرضع. غالبًا ما يؤثر المرض على الأسطح الباسطة للأطراف (باستثناء منطقة الحفاض) والوجه والرقبة وفروة الرأس لدى الرضع والأطفال الصغار. تُلاحظ حطاطات على الخدين في الأشهر الأولى بعد الولادة [7]. مع التقدم نحو المراهقة والبلوغ، تميل الآفات إلى الثبات في مناطق كلاسيكية مثل الرأس واليدين والرقبة ومناطق الثنيات. كما يُلاحظ التهاب جفون العين بشكل شائع لدى المريضات البالغات. يُقر الأطباء بأن الحكة تظل الشكوى الرئيسية والعلامة الأولى لـ AD في 87٪ من المرضى، حيث يؤدي الأرق والقلق الناجمين عنها إلى أعباء اجتماعية ونفسية. تدفع الحكة المرضى إلى حك الجلد، مما يزيد من خطر تلف الحاجز الجلدي وعدوى الجلد الثانوية والإحساس بالألم [8]. سُجل فرط نشاط الأعصاب حول مناطق AD، مما قد يفسر الإحساس بالوخز والحرقان، حيث كانت كثافة وتوزيع الأعصاب أعلى مقارنةً بالأشخاص الأصحاء [9].

بالإضافة إلى السمات السريرية التي تساعد في التشخيص الدقيق لالتهاب الجلد التأتبي (AD)، فإن أنظمة التقييم المُعتمدة مثل مؤشر شدة ومساحة الإكزيما (EASI) ونظام تسجيل التهاب الجلد التأتبي (SCORAD) تقوم بتصنيف شدة المرض بشكل ذاتي وموضوعي إلى أشكال خفيفة أو متوسطة أو شديدة [10]. لسنوات عديدة، كان يُعتقد أن المظاهر السريرية لـ AD متشابهة بين جميع الأعراق. ومع ذلك، تشير دراسات حديثة إلى أن الاختلاف في الملف النسخي لدى المرضى الآسيويين، خاصةً في هجرة الخلايا الليمفاوية Th17، يفسر الاختلاف في الصورة السريرية للالتهاب المزمن لدى الآسيويين مقارنةً بالقوقازيين [11]. اختلاف آخر ملحوظ هو طفرة جين الفيلاغرين (filaggrin) في الأفارقة والقوقازيين، حيث لا يُلاحظ نقص الفيلاغرين في معظم الأفارقة بينما هو شائع لدى المرضى القوقازيين المصابين بـ AD [12].

أدى مفهوم الطب الدقيق، إلى جانب تزايد حاجة المجتمع للوقاية من الأمراض أو علاجها بأكثر الطرق فعالية من حيث التكلفة، إلى دفع الباحثين للتحقيق في ملف التحسس الفردي أو اكتشاف المؤشرات الحيوية التي تتوقع شدة المرض وتحدد المرضى قبل ظهور أي علامات سريرية.

إحدى الطرق العملية لتقييم التحسس الفردي في AD هي قياس الغلوبولين المناعي الكلي (IgE) وخاصة الأجسام المضادة IgE المحددة ضد مسببات الحساسية الشائعة (مثل حساسية الطعام أو حبوب اللقاح)، وحساب نسبة IgE المحددة إلى النسبة الإجمالية [13]. يُعد قياس المؤشرات الحيوية في المصل أو البلازما أيضًا نهجًا واعدًا مُقترحًا لتشخيص AD.

## 2. الجلد من منظور مناعي:

الجلد، أكبر عضو في جسم الإنسان، ينشأ جنينيًا من الأديم الظاهر السطحي، والقمة العصبية، والأديم المتوسط. يعمل الجلد كعازل للأسطح الداخلية من العالم الخارجي عبر حمايتها من غزو العوامل الممرضة والسموم. يختلف سمك الجلد عبر مناطق الجسم المختلفة، ويوفر الحماية ضد الصدمات الجسدية والإصابات الكيميائية. بالإضافة إلى ذلك، يحافظ الجلد على الماء والشوارد ويساهم في تنظيم حرارة الجسم. بالتزامن مع الجهاز الهرموني، يلعب الجلد دورًا في إنتاج الهرمونات [14].

تتوزع أنواع مختلفة من الخلايا، بما في ذلك خلايا تنشأ من نخاع العظم، وتعمل كخلايا مناعية أو غير مناعية. يتكون الجلد من ثلاث طبقات رئيسية، من الأعلى إلى الأسفل: البشرة (Epidermis)، الأدمة (Dermis)، والنسيج تحت الجلد (Hypodermis). تنقسم البشرة نفسها إلى طبقات: الطبقة القرنية ( Stratum Corneum)، الطبقة الشفافة (Lucidum)، الطبقة الحبيبية (Granulosum)، الطبقة الشائكة (Spinosum)، والطبقة القاعدية (Basale).

الخلايا الكيراتينية (Keratinocytes)، التي تمثل النوع الخلوي الأكثر وفرة في الجلد وحجر الأساس في البشرة، تخضع باستمرار للتكاثر والهجرة للحفاظ على التوازن بين التمايز النهائي المستمر والتقشير الذي يحدث في الطبقة العليا من البشرة. تُعرف عملية تحول الخلايا الكيراتينية إلى خلايا قرنية (Corneocytes) باسم التقرن (Cornification). الخلايا القرنية هي خلايا كيراتينية عديمة النوى تحتوي على نسبة عالية من الكيراتين وبدون عضيات داخلية، مغطاة بغلاف قرني وسيراميدات وأحماض دهنية حرة وكوليسترول لتشكيل خط الدفاع الأول. ترتبط التغيرات في كمية وتكوين السيراميدات بالآلية الإمراضية لالتهاب الجلد التأتبي (AD) [15].

تنتج الخلايا الكيراتينية، مع العدلات والخلايا القاتلة الطبيعية (NKs)، الببتيدات المضادة للميكروبات (AMPs) التي تحمي الجلد من العدوى والالتهاب عبر تشكيل غطاء كيميائي مستقر على سطح الجلد. وجد أن مرضى AD يعانون من انخفاض مستويات AMPs، خاصة كاثليسيدين (Cathelicidin) وبيتا-ديفينسينز (β-Defensins)، مما يعرضهم لخطر أكبر للإصابة بعدوى المكورات العنقودية الذهبية [16]. تعبر الخلايا الكيراتينية عن مستقبلات (TLRs) التي تنشط الخلايا الليمفاوية Th1 لإنتاج الإنترفيرون-غاما (INF-γ) والإنترلوكينات المحفزة للالتهاب مثل IL-1β وIL-18، مما يعزز هجرة الكريات البيض إلى الجلد [17].

خلايا لانغرهانس (LCs) هي خلايا مناعية موجودة في البشرة تؤدي وظائف مشابهة للخلايا التغصنية حيث تُعرف خلايا لانغرهانس بشكل أساسي بتأثيراتها المناعية التنظيمية ودورها في رد الفعل المناعي. أظهرت الأبحاث أن خلايا لانغرهانس تحفز الخلايا التائية التنظيمية CD4+، وتسبب إنتاج إنترلوكين-10 (IL-10) الذي يكبح التهاب الجلد التماسي [18]. تمثل هذه العمليات استجابات أولية سريعة وغير محددة تُعرف بالاستجابة المناعية الفطرية، وبالتالي تُصنف خلايا لانغرهانس كخلايا مناعية فطرية. تمتلك خلايا لانغرهانس زوائد طويلة تُسمى تغصنات، تتمدد لتصل إلى الوصلات المحكمة في البشرة، مما يسمح بالاتصال بمسببات الأمراض عبر مستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs). بعد ابتلاع الأنماط الجزيئية المرتبطة بمسببات الأمراض (PAMPs)، تُعالج إلى شظايا مستضدية ترتبط بجزيئات مستضد الكريات البيضاء البشرية من النوع الثاني (HLA-II). أخيرًا، تقدم الخلايا الببتيدات المستضدية المعالجة المرتبطة بجزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الفئة الثانية (MHC-II) إلى الخلايا التائية، مما يطلق استجابة مناعية تكيفية [19].

الخلايا الوحيدة (Monocytes) توجد في مجرى الدم وتعمل كخلايا سابقة للبالعات. تبقى الخلايا الوحيدة في حالة استعداد تنتظر إشارات للانتقال إلى الأدمة. عند تمايزها إلى بالعات، تتحول إلى خلايا بلعمية عالية الحركة قادرة على بدء استجابة مناعية عبر مستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) وإفراز السيتوكينات [20]. أظهرت دراسات حديثة أن الخلايا الوحيدة تعمل في الحالة الطبيعية كعَارِضات مستضدات لأنسجة للخلايا التائية. بالإضافة إلى ذلك، تُستقر البالعات المقيمة في الجلد خلال التطور الجنيني ولا تتجدد إلا عن طريق التكاثر الموضعي [21].

الخلايا الحبيبية (Granulocytes)، مجموعة كبيرة أخرى من الخلايا المناعية الفطرية في الأدمة، تشمل العدلات، الأسسات، الحمضات، والخلايا البدينة. تحتوي هذه الخلايا على حبيبات مليئة بالبروتيازات والببتيدات المضادة للميكروبات. عملية إطلاق الحبيبات في الخلايا الأسسات والبدينة تعتمد على IgE، حيث يؤدي ارتباط IgE بمستقبلات FcϵRI إلى إطلاق محتويات الحبيبات. عند تنشيط البالعات والخلايا التغصنية، تنجذب الخلايا الحبيبية إلى موقع الغزو، مع كون العدلات أول الخلايا التي تصل [22].

الخلايا البدينة (Mast Cells) الموجودة في الأدمة تحتوي على الهيستامين وتعمل كخلايا مهمة في تفاعلات فرط الحساسية بوساطة IgE [23]. تفرز هذه الخلايا إنزيمات مثل التربتاز والكيماز، التي تساعد في تكسير المسارات التي تسمح بغزو الخلايا المناعية النشطة إلى البشرة. في حالات AD، تنتج الخلايا البدينة مع خلايا أخرى (مثل الخلايا القاتلة الطبيعية والحمضات) إنترلوكين-4 (IL-4)، مما يعزز استقطاب الخلايا التائية المساعدة من النوع Th2. كشفت دراسات أن الإنترفيرون-غاما (INF-γ) الذي تنتجه الخلايا البدينة يثبط التشابكات الجلدية مما يُضعف حاجز الجلد. تتفاعل الخلايا البدينة مع خلايا أخرى عبر مستقبلات TLRs ومستضدات HLA I وII، وتنتج جزيئات مُحفِّزة لدعم عرض المستضدات. كما تُحفز نضوج الخلايا التغصنية وهجرتها عبر إفراز TNF-α والهيستامين. يرتبط TGF-β أيضًا بتعزيز التليف بعد تلف الجلد الناجم عن الالتهاب في AD [24]. الخلايا القاتلة الطبيعية (NKs)، فئة أخيرة من الخلايا الفطرية في الأدمة، تربط بين المناعة الفطرية والتكيفية. تتفعّل عند انخفاض التعبير عن ال HLA-I في الخلايا المصابة أو السرطانية، وتقوم بمهاجمة الخلايا عبر إطلاق الحبيبات أو تحفيز موت الخلايا المبرمج [25].

الخلايا التائية (T Lymphocytes) في الأدمة تشمل: الخلايا التائية السامة للخلايا (CD8+): تتعرف على المستضدات المعروضة عبر HLA-I وتُحفز موت الخلايا المصابة. الخلايا التائية المساعدة (CD4+): تتمايز إلى Th1، Th2، Th17، وTreg، وتدعم هذه الخلايا إفراز السيتوكينات.

تشارك الخلايا البائية (B Lymphocytes) في المناعة عبر إنتاج أجسام مضادة محددة. بعد تحفيزها بالمستضدات، تتوسع استنساخيًا وتتمايز إلى خلايا بلازمية تفرز الأجسام المضادة. تنتج الخلايا البائية أيضًا سيتوكينات مُحفزة للالتهاب (مثل IL-6) ومثبطة له (مثل IL-10)، مما يُظهر دورها في توازن المناعة بالجلد [26]. تُعتبر الخلايا البائية عَارِضات فعالة للمستضدات وتُنتج مجموعة من السيتوكينات المنظمة. مع وجود ~20 مليار خلية تائية وبائية في الجلد، يُمكن اعتبار الجلد عضوًا ليمفاويًا محيطيًا [27].

## 3. الخلل المناعي في التهاب الجلد التأتبي:

بينما يُعتبر ضعف الحاجز البشروي المحفز الأولي لالتهاب الجلد التأتبي (AD)، من الضروري الاعتراف بدور الخلل في تنظيم الجهاز المناعي الفطري والتكيفي في إمراضية المرض. وفقًا لـ فرضية "الداخل إلى الخارج (Inside–out)"، فإن ضعف الحاجز الجلدي في AD هو نتيجة استجابات مناعية للمهيجات ومسببات الحساسية [28]. على الرغم من أن المناعة الفطرية يُفترض أن تكون الخط الدفاعي الأول ضد غزو طبقات الجلد، إلا أن خللها موثق في حالات AD. كما أن المرضى المصابين بـ AD معرضون للعدوى بسبب ضعف عمليات التعرف على العوامل الممرضة والتحكم في غزوها.

تتمتع الخلايا الكيراتينية، وخلايا لانغرهانس، والخلايا السِدادية، والخلايا البطانية، والبالعات، وخلايا مناعية أخرى في الجلد بمستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) التي تُنشط رد الفعل المناعي البشروي عبر التعرف على الأنماط الجزيئية للعوامل الممرضة (PAMPs). تُنشط هذه المستقبلات المناعة الفطرية والتكيفية المستضدية عبر تفعيل مسارات إشارات تؤدي إلى تنشيط عوامل نسخ تُنظم مئات الجينات المحفزة للالتهاب، مما يعزز إنتاج البروتينات الالتهابية [29]. تشمل عائلات PRRs مستقبلات مثل مستقبلات تول–لايك (TLRs)، التي تدعم التحول النظيري والطفرات الجسدية في الخلايا البائية المُحفزة بالمستضدات.

بينما تُعد السيتوكينات الالتهابية والببتيدات المضادة للميكروبات استجابات أولية سريعة ضد العوامل الممرضة، فإنها قد تفشل أحيانًا في مكافحتها، مما يدفع TLRs لتشكيل الاستجابة التكيفية عبر تحفيز نضج الخلايا التغصنية كعَارِضات مستضدات وتعديل وظائف الخلايا التائية والبائية كخط دفاع ثانٍ [30]. تحفز السيتوكينات الالتهابية (مثل IL–6 وTNF–α) الخلايا المجاورة لإنتاج الكيموكينات وجزيئات الالتصاق لجذب المزيد من الخلايا المناعية إلى موقع الغزو. تتعرف TLRs أيضًا على الأنماط الجزيئية المرتبطة بالتلف (DAMPs) من الخلايا الجلدية التالفة وPAMPs من العوامل الممرضة، مما ينشط المناعة الفطرية والتكيفية ويعزز إنتاج جزيئات الدفاع مثل AMPs والسيتوكينات الالتهابية. قد يؤدي التنشيط المفرط لـ TLRs إلى تفاعلات مناعية ذاتية بوساطة الخلايا التائية، مما يزيد خطر الالتهاب غير المرغوب فيه وحالات مثل AD [31].

تمتلك الخلايا الكيراتينية (السائدة على سطح الجلد) TLR2 وTLR3 كأهم المستقبلات المضادة للعوامل الممرضة. يُنشط TLR2 بواسطة لبيدات البكتيريا، مما يحفز إنتاج سيتوكينات التهابية مثل IL–6 وTNF–α.

أظهرت دراسة على نماذج جلدية أن TNF-α (منفردًا أو مع سيتوكينات مثل IL-4 أو IL-13) يقلل من طول الأحماض الدهنية الحرة طويلة السلسلة والسيراميدات، مما يُضعف وظيفة الحاجز الجلدي [32]. في المقابل، يحافظ TLR3 على وظيفة الحاجز عبر إعادة التبطين والتوعية الدموية لالتئام الجروح.

تحتوي الخلايا الليفية الأدمية (Dermal fibroblasts) على مستقبلات TLR2 وTLR4، مما يمكنها من التعرف على اللبيدات البكتيرية والعوامل الممرضة الفطرية وتحفيز إنتاج السيتوكينات الالتهابية. يمكن لهذه الخلايا أيضًا أن تتمايز إلى خلايا شحمية أولية (Preadipocytes) عند إصابة الأدمة بالمكورات العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus)، لكن دور الخلايا الشحمية في منع غزو هذه البكتيريا لا يزال قيد البحث [33].

تعتمد الخلايا التغصنية الجلدية وخلايا لانغرهانس (LCs) على مستقبلات TLRs لأداء وظائفها، حيث تتيح هذه المستقبلات تقديم المستضدات للخلايا التائية وإنتاج السيتوكينات والكيموكينات. عند اكتشاف PAMPs أو DAMPs، تهاجر هذه الخلايا إلى العقد الليمفاوية لتحضير الخلايا التائية لاستجابات مناعية لاحقة. تمتلك خلايا لانغرهانس عدة مستقبلات TLRs، وتنتج سيتوكينات مثل IL-12 وIL-8 وكيموكينات مثل CCL3. ارتبطت مستويات IL-8 في الطبقة القرنية لمرضى AD بشدة المرض، بينما ارتبطت مستويات IL-12 في الدم بدرجة SCORAD بشكل يعتمد على التركيز [34].

ارتبط AD بخلل في وظيفة TLR2، بسبب تعدد الأشكال الجيني (Polymorphism) لهذا المستقبل وانخفاض التعبير عنه في البالعات والخلايا الوحيدة الدموية للمرضى. في دراسة لـ يو وزملاؤه أظهرت الخلايا المعالجة بمواد TLR2 إنتاجًا أقل لسيتوكينات Th1 وTh17 مقارنةً بـTh2 ، مما يدعم الاستقطاب نحو Th2 في AD [35]. كشفت الفحص المجهري لبشرات مرضى AD أيضًا انخفاض في التعبير عن TLR2 في الخلايا الكيراتينية القاعدية مقارنةً بالجلد السليم. في الجلد الطبيعي، ينشط TLR2 بروتينات الوصلات المحكمة (مثل Claudin) والببتيدات المضادة للميكروبات (مثل Cathelicidin)، لكن هذه المستويات تنخفض في جميع حالات التهاب الجلد [36].

## 4. الأسباب والآلية الإمراضية:

لا تزال الإمراضية الدقيقة لالتهاب الجلد التأتبي (AD) غير واضحة تمامًا، على الرغم من أن العوامل الوراثية والبيئية والمناعية تلعب دورًا مهمًا في تطوره. وفقًا لتحليل تلوي حديث، وُثق أن احتمالية إصابة الأطفال بالتهاب الجلد التأتبي تزداد بنحو 40٪ إذا كان أحد الوالدين لديه تاريخ تأتبي، وترتفع هذه النسبة إلى 60–80٪ عندما يعاني كلا الوالدين من أمراض تأتبية [37]. بالإضافة إلى ذلك، حددت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم ارتباطات محتملة مع AD على كروموسومات مختلفة تشمل الكروموسومات 1، 3، 5، 11، 15، و17، على الرغم من عدم تحديد مواقع جينية محددة [38].

جانب آخر من الجينات في AD هو طفرات فقدان وظيفة جين الفيلاغرين (FLG). باختصار، الفيلاغرين (FLG) هو أحد البروتينات الرئيسية في التمايز النهائي للخلايا الكيراتينية وفي الحاجز الجلدي الواقي. يستخدم الجلد المنتجات الثانوية لاستقلاب FLG لإنتاج عوامل الترطيب الطبيعية (NMFs)، التي تعد ضرورية لترطيب الجلد ومنع النمو المفرط للمكورات العنقودية الذهبية [39]. ينتهي استقلاب FLG بإنتاج أحماض أمينية قد يكون لها دور في تقليل pH الجلد وتسهيل عمل الببتيدات المضادة للميكروبات. لسنوات عديدة، كان يُعتقد أن نقص FLG هو العامل الوحيد المسبب لـ AD. لاحقًا، ثبت أن ليس جميع المرضى الذين يعانون من AD لديهم طفرات فقدان وظيفة في جين FLG، لكن معظم الذين يعانون من خلل في الحاجز الجلدي هم حاملون لهذه الطفرة. كان نقص FLG واضحًا في الأوروبيين والآسيويين الحاملين لطفرة FLG مزدوجة الفقدان. وُجدت حوالي أربعين طفرة فقدان في الجينات المشفرة لـ FLG في السكان المتأثرين، باستثناء الأفارقة، لذلك اعتُبرت طفرات جين FLG عاملًا مهيئًا لـ AD بدلًا من كونها سببًا مباشرًا [40].

كلمة "فيلاغرين" هي اختصار لبروتين تجميع الخيوط (filament aggregation protein). يعمل FLG كمُجَمِّع يضغط الخيوط الكيراتينية الوسيطة، الضرورية لتقرن خلايا الجلد. تعتمد عملية تمايز الخلايا الكيراتينية إلى خلايا قرنية على تدرج الكالسيوم، حيث يكون تركيز الكالسيوم أعلى في الطبقة الحبيبية مقارنة بالطبقة القرنية [41]. تدعم الطبقة العليا من البشرة طبقة مزدوجة من المصفوفة خارج الخلية الغنية بالدهون، تشبه تشبيه الملاط والطوب، حيث تمثل الخلايا القرنية "الطوب" وتمثل المصفوفة خارج الخلية "الملاط". تكون هذه الطبقة من الخلايا فعالة جدًا في حماية الطبقات الأعمق من الجلد عندما تكون سليمة [42].

لا يمكن اعتبار الخلفية العائلية أو العرقية العامل الوحيد المؤثر في نتائج المرض، حيث لا يُعزى الانتشار العالمي المتزايد للأمراض التأتبية إلى الجينات وحدها. يُرجح أن التفاعل بين الاستعداد الوراثي والعوامل البيئية المُفاقمة هو التفسير المحتمل لهذا الانتشار، مما يجعل تحديد العوامل البيئية المُحفزة لظهور AD أو انتكاسه نافذةً للوقاية. ساد اعتقاد سابق أن التعرض لدخان السجائر أثناء الحمل واستهلاك الكحول من قبل الأم قد يزيدان احتمالية الإصابة بالأمراض التأتبية في الطفولة [43]. على الرغم من أن دراسات حديثة لم تُثبت نفس النتائج، إلا أن التعرض السلبي لدخان السجائر يرتبط بزيادة انتشار AD. لم تُظهر دراسات متعددة حول تأثير الرضاعة الطبيعية أو الحليب المُحلل ومدتها (مع أو بدون تأخير الأطعمة الصلبة) تغييرًا واضحًا في انتشار AD أو نتائجه. في المقابل، أظهرت دراسات أن تناول الأم للأسماك أثناء الحمل يقلل فرص إصابة الطفل بـ AD. كما أن تناول الأسماك بعد الولادة بعمر سنة واحدة يرتبط بانخفاض انتشار AD، لذا يُنصح بزيادة استهلاك الأسماك في النظام الغذائي [44].

فرضية النظافة (Hygiene Hypothesis) هي نظرية أخرى حول تأثير البيئة على تطور الأمراض التأتبية لدى الأطفال. تقترح أن الأطفال في الدول ذات المستوى الاجتماعي–الاقتصادي المنخفض والمعايير الريفية (الذين يتعرضون للحيوانات الزراعية والحليب غير المبستر) أقل عرضة للإصابة بـ AD. يرتبط التعرض للأوساخ ومسببات الأمراض (مثل الديدان الطفيلية وفيروسات الهربس) بتعديل الجهاز المناعي لتقليل الالتهابات التحسسية [45].

على الرغم من أن التعرض للسموم البكتيرية والعدوى المبكرة في الحضانات قد يكون عاملًا وقائيًا ضد AD، إلا أن ليس جميع العوامل الممرضة لها تأثير إيجابي. ثبت أن فيروس RSV وفيروس الهربس البسيط (HSV) يزيدان خطر الإصابة بالتهاب الجلد [46].

تدعم فرضية النظافة دراسة تُظهر أن التعرض للمضادات الحيوية أثناء الحمل يزيد فرص الإصابة بـ AD، بينما التعرض للبروبيوتيك وأوميغا–3 يقللها. المضادات الحيوية المبكرة تضر بميكروبيوم الجلد والأمعاء لدى الأجنة والمواليد، بينما تعزز البروبيوتيك الميكروبيوم [47].

ظل ميكروبيوم الجلد محط اهتمام الباحثين في سياق AD. يساهم الميكروبيوم في مكافحة العوامل الممرضة عبر تحفيز إنتاج الببتيدات المضادة للميكروبات (AMPs) ونضج المناعة الفطرية منذ اليوم الأول للحياة [48].

يختلف ميكروبيوم جلد المولودين طبيعيًا عن ذوي الولادة القيصرية، مما قد يُهيئ الرضع للإصابة بال AD حسب طريقة الولادة. الأنواع المتعايشة من الميكروبات (مثل المكورات العنقودية الجلدية Staphylococcus epidermidis) تثبط فرط نمو المكورات العنقودية الذهبية وإنتاج السموم عبر تحفيز AMPs في الخلايا الكيراتينية، كما تعاكس تثبيط NF−κB الذي تسببه المكورات العنقودية الذهبية. أثبتت دراسة كلاوسن وزملاؤه أن طفرة FLG تُسهم في اختلال التوازن للميكروبيوم في الجلد المصاب وغير المصاب بـ AD [49].

عند حدوث خلل في البشرة، يختل التوازن بين الكائنات المتعايشة والممرضة. يتعرض التنوع العضوي لتحدٍ حيث تستوطن أنواع مثل المكورات العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus) الجلد، متفوقةً عدديًا على الأنواع المتعايشة الأخرى. يرتبط تطور مرض الإكزيما التأتبية (AD) ارتباطاً وثيقاً باستيطان الجراثيم الممرضة، حيث تُعد الشدة المَرَضية والاستمرارية المزمنة من عواقب هذا الاستيطان [50].

عند حدوث اختلال في حاجز البشرة، يضطرب التوازن بين الكائنات المُتعايشة والمُمرضة حيث تستوطن أنواع مثل المكورات العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus) الجلد، فتفوق عدداً الأنواع المُتعايشة الأخرى. يرتبط تطور مرض الإكزيما التأتبية (AD) ارتباطاً وثيقاً بزيادة الكائنات الدقيقة الممرضة. تحفز البروتينات الممرضة للمكورة العنقودية الذهبية إنتاج السيتوكينات المحرضة للالتهاب مثل IL−4 وIL−5 وIL−6 وIL−17 وTSLP [51].

يمكن أن يحفز بروتين المكورة العنقودية (SpA) إنتاج IL−33 بواسطة الخلايا الكيراتينية، مما يقلل بدوره التعبير عن الفيلاغرين (filaggrin) والكلودين−1 (claudin−1) المسؤولين عن سلامة حاجز الجلد وبالتالي يتطور لدى المريض حكة مزمنة. يُظهر مرضى الإكزيما التأتبية انخفاضاً في مستويات الإنترفيرون غاما (INF−γ) ومستقبله، مما يؤدي إلى عدم الاستجابة الكافية تجاه التكاثر الفيروسي، وذلك بسبب تحول الخلايا التائية (T cell polarization) من النمط Th1 إلى النمط Th2 [52].

تم التحقق من تأثير سيتوكينات الإكزيما التأتبية والمكورة العنقودية الذهبية (Staphylococcus aureus) على الخلايا الكيراتينية البشرية البالغة. أظهرت الدراسة أن المكورة العنقودية الذهبية والمكورة العنقودية البشروية (Staphylococcus epidermidis) المُعطلة بالحرارة – سواء في وجود أو غياب السيتوكينات المشتقة من الخلايا الليمفاوية التائية (T Lymphocytes) – تحفز تعبيراً جينياً مختلفاً بوضوح في الخلايا الكيراتينية.

وقد أسهم التعاون بين السيتوكينات والمكورة العنقودية الذهبية في تفاقم السمات النسخية (transcriptomes) المرتبطة بالإكزيما التأتبية، مما يمنحنا فهماً جديداً لدور المكورة العنقودية الذهبية في تطور الإكزيما التأتبية [53].

يُلاحظ التحسس الفطري بشكل متكرر بين مرضى الإكزيما التأتبية. ومن بين الأنواع الفطرية: المبيضة البيضاء (Candida albicans) والمالاسيزية المدورة (Malassezia furfur). قد يستثير هذا التحسس استجابة مناعية عبر الجلوبيولين المناعي (IgE) إلى جانب إنتاج السيتوكينات وتحفيز الخلايا التائية ذاتية التفاعل (self–reactive T lymphocytes). تُعد درجة حموضة الجلد (pH) عاملاً فيزيائياً محورياً آخر لسلامة الجلد. يبلغ متوسط حموضة الجلد 4.7 [54]. ينتج الوسط الحمضي عن عمليات مختلفة تحافظ على الحموضة بالإضافة إلى رطوبة الجلد وسلامته. ثبت أن الوسط الحمضي عامل وقائي ضد الإكزيما التأتبية لدعمه النشاط المضاد للميكروبات والوظيفة الحاجزية للجلد [55]. توجد عوامل غير قابلة للوقاية تتسبب في تذبذب حموضة الجلد. تعتمد حموضة الجلد على العمر؛ يولد الأطفال بجلد متعادل الحموضة (pH محايد) لكنه ينخفض إلى مستوى أكثر حمضية بحلول عمر السنة [56]. بينما تكون حموضة جلد المسنين أكثر قلوية نتيجة نقص السيراميد (ceramide) وما يتبعه من جفاف الطبقة المتقرنة (stratum corneum). قد تفسر هذه الظاهرة الزيادة المفاجئة في انتشار الإكزيما التأتبية عند كبار السن. ومن الأسباب القابلة للوقاية لاضطرابات الحموضة: استخدام منتجات العناية الشخصية. تعمل هذه العوامل كمستحلبات لدهون سطح الجلد. من المعروف أن كبريتات لوريل الصوديوم (sodium lauryl sulfate) والمواد الفاعلة على السطح (surfactants) – المكونات الشائعة في المنتجات الصحية – لها تأثير سلبي على سطح الجلد حيث تزيد فقدان الماء عبر البشرة (TEWL) [57].

يمكن أن تتضرر الطبقة المتقرنة (Stratum corneum) خارجياً بالعوامل الجوية، مثل انخفاض الرطوبة المحيطة ودرجات الحرارة. في الإكزيما التأتبية (AD)، يؤدي انخفاض الرطوبة المحيطة إلى زيادة في فقدان الماء عبر البشرة (TEWL)، مما يتسبب في جفاف الجلد. بينما تعوق الرطوبة العالية فقدان الماء، بالتالي فإن التعرق المتزايد الناجم عن الرطوبة قد يزيد شدة المرض في الحالات المزمنة [58]. أظهرت الدراسات أن التعرض لثاني أكسيد النيتروجين يزيد فقدان الماء عبر البشرة (TEWL) في الجلد الإكزيمي أثناء خلل وظيفة الحاجز [59].

كما أظهرت دراسات أخرى زيادة إنتاج عامل النسخ NF-κB في وزيادة إنتاج إنترلوكين-6 (IL-6) وإنترلوكين-1 بيتا (IL-1β) في الخلايا الكيراتينية البشرية، مما يؤدي إلى تحفيز إضافي لإنتاج السيتوكينات المحرضة للالتهاب [60].

ركز الباحثون حديثاً على التداخل بين حساسية الغذاء/التحسس الغذائي والإكزيما التأتبية (AD). رغم الاعتقاد بأن الإكزيما التأتبية تسبق حساسية الغذاء (وليس العكس)، إلا أن الآلية غير واضحة تماماً. أثبتت دراسات عديدة أن المرضى ذوي الأنماط الظاهرية (phenotypes) الأشد للإكزيما التأتبية، يُظهرون تشخيصاً أكثر تكراراً لحساسية الغذاء أو التحسس الغذائي [61]. يُعتقد أن التحسس الغذائي قد يحدث عبر الجلد (percutaneously)، حيث يُشكل اختلال الحاجز الجلدي لدى مرضى الإكزيما التأتبية مدخلاً رئيسياً لمستأرجات الغذاء عبر الجلد. يُوصى بأن يخضع الأطفال المُشخَّصون بالإكزيما التأتبية لاختبار الوخز الجلدي (skin prick test) أو اختبار التحدي الفموي (oral challenge test) للمستأرجات الغذائية الشائعة، وذلك لاستبعاد الأطعمة المحفزة لحساسية الغذاء والإكزيما التأتبية [62].

يعد فهم دور الحاجز البشري في إمراض الإكزيما التأتبية (AD) أمراً بالغ الأهمية. لا تزال نظريتا "الداخل إلى الخارج" و"الخارج إلى الداخل" (Inside Out or Outside In) في صميم الأبحاث الحالية. لم يُثبت بشكل قاطع ما إذا كان اختلال الحاجز يسبب الإكزيما التأتبية أم العكس، ومع ذلك فإن خلل وظيفة الحاجز يتسبب في فقدان مفرط للماء عبر البشرة (TEWL) وزيادة نفوذية المهيجات والملوثات إلى الطبقات العميقة من الجلد [63]. تُدار الوظائف المتنوعة لحاجز البشرة – مثل منع فقدان الماء الزائد وغزو الميكروبات وحماية الجلد من الأذية الضوئية – بشكل أساسي في الطبقة العليا من البشرة. هناك عوامل خارجية وداخلية تُضعف السلامة البنيوية، مما يسبب اضطراباً في وظيفة الحاجز الجلدي.

يتم التحكم بعملية تقشر الجلد (desquamation) بدقة بواسطة أنواع مختلفة من الإنزيمات البروتينية (epidermal proteases) ومثبطاتها. تحلمه هذه الإنزيمات الروابط الببتيدية مما يؤدي إلى انفصال الطبقات الخلوية العلوية للبشرة. تم تحديد أربع عائلات من البروتيازات، تعد بروتيازات السيرين الأكثر دراسة في البشرة. يمكن أن يؤدي فرط التعبير عن البروتيازات إلى زيادة إنتاج السيتوكينات المحرضة للالتهاب عبر مستقبلات البروتياز المنشطة 2 (PAR2)، مما يؤدي إلى إنتاج كيموكينات وسيتوكينات مشاركة في إمراض الإكزيما التأتبية [64].

توجد مستقبلات PAR2 أيضاً على الخلايا الكيراتينية والأعصاب الحسية، وتلعب دوراً رئيسياً في إنتاج الببتيدات العصبية مثل (substance P) وببتيدات مرتبطة بجين الكالسيتونين (calcitonin gene-related peptides)، والتي تحفز الخلايا الجلدية لإفراز التربتاز (tryptase) وإحداث الحكة غير الهيستامينية في الإكزيما التأتبية [65].

## 5. التظاهرات السريرية:

### 1.5. التظاهرات الجلدية:

تبدأ الإكزيما التأتبية عادةً خلال الأشهر الستة الأولى (في 45% من الحالات) أو خلال الطفولة، وحتى سن الخامسة (70%) [66]. تتناوب النوبات مع فترات من الهجوع الجزئي أو الكلي، ويؤدي استمرار الأعراض حتى البلوغ إلى تحول المرض للشكل المزمن. تظهر علامات المرض لدى حوالي 50% من الأطفال المشخّصين به عند بلوغهم سن الرشد. حاليًا، يعاني حوالي 20% من الأطفال و10% من البالغين عالميًا من الإكزيما التأتبية، وتتزايد معدلات الإصابة في البلدان الصناعية [67].

الآثار النفسية الاجتماعية والاقتصادية السلبية مماثلة لتلك المرتبطة بالصرع أو السكري. إلى جانب الأعراض المرضية المحددة، يساهم الأرق الناجم عن الحكة (pruritus) وانخفاض الانتباه والتركيز في زيادة التغيب عن العمل، مما يؤدي إلى خسائر اقتصادية [68].

على المستوى الجلدي، تتطور الإكزيما التأتبية عبر حمامي (erythema) غير محددة بوضوح مصحوبة بحكة، وحويصلات (vesicles) في المراحل الحادة تتطور نحو المزمنة كما يصاب المرضى بتليّن الجلد (liquefaction). يُعد الجلد الجاف (Xerotic skin) متكررًا ويشغل غالبًا مناطق واسعة. يؤدي الارتباط بين الجفاف والحكة إلى ظهور خدوش ما بعد الحك (post-scratch abrasions)، مما يزيد القابلية للعدوى. يمكن أن تؤثر الإكزيما التأتبية على أي منطقة جلدية، وتكون الآفات موزعةً تناظريًا خاصة في مناطق الثنايا (flexible regions). يعتمد الشكل والموقع بشكل أساسي على زمن بداية المرض، تكون التظاهرات الجلدية عن الأطفال غالبًا على الوجه، الرقبة، فروة الرأس، المرفقين، أو الركبتين [69].

## 2.5. التظاهرات السريرية خارج الجلد:

### 1.2.5. التهاب الأنف التحسسي:

الدليل الأوضح على أن الإكزيما التأتبية مرض جهازي هو ما يُعرف بـ "المسيرة التأتبية" (atopic march)، المُعرَّفة كتتابع ظهور أمراض تحسسية متعددة بمرور الزمن [70]. غالباً ما تكون الإكزيما التأتبية وحساسية الغذاء أول مظاهر التأتب (atopy) منذ سن مبكرة. تظهر دراسات متزايدة أن الأطفال يصابون بالتهاب الأنف التحسسي والربو التحسسي؛ وبالتالي تسبق الإكزيما التأتبية الحساسية للمستأرجات الهوائية. يصاب ما يصل إلى 50% من مرضى الإكزيما التأتبية بالربو، الذي يرتبط لاحقاً بالتهاب الأنف التحسسي [71].

الآلية الإمراضية الأساسية للتأتب هي فرط الحساسية المناعية الناتج عن ارتفاع مستويات الغلوبولين المناعي (IgE) في المصل، الذي يحفز التفاعلات التحسسية الغذائية والجلدية والتنفسية [72]. يتشارك الثالوث الكلاسيكي – الإكزيما التأتبية، الربو القصبي، والتهاب الأنف التحسسي – في عدد كبير من السمات الفيزيولوجية المرضية، تشمل اختلال تنظيم النوكليوتيدات الحلقية، تحفيز الخلايا المناعية، زيادة الوسائط الالتهابية.

يعتبر التهاب الأنف التحسسي حالة مرضية ناتجة عن تفاعل معقد بين العوامل الوراثية والبيئية. يتميز بالتهاب حاد أو مزمن في الغشاء المخاطي الأنفي، يحدث بسبب تفاعل مناعي مُفرط للمستأرجات الهوائية بمشاركة أضداد نوعية من نوع IgE. أشهر الوسائط الكيميائية للتفاعل الالتهابي هي الهيستامين واللوكوترابينات. أكد تحليل تلوي أن 40.5% من مرضى الإكزيما التأتبية يعانون من التهاب الأنف [73]. كما لوحظ انتشار أعلى لالتهاب الأنف لدى مرضى الإكزيما التأتبية مبكرة الظهور (<2 سنة) مقارنة بمن ظهرت عندهم في المراهقة أو البلوغ.

### 2.2.5. الربو القصبي التحسسي:

يُلخَّص الارتباط بين التهاب الأنف التحسسي والربو أو الحالات التنفسية الالتهابية الأخرى بمفهوم "مرض موحد للمسالك الهوائية" (sole disease of the airways). إحصائياً، يصاب 29–35٪ من الأطفال المصابين بالإكزيما التأتبية بالربو القصبي التحسسي، بينما يرتفع الخطر بشكل كبير (99.3٪) لدى المصابين بالإكزيما الذين يعانون أيضاً من التهاب الأنف.

يُمثِّل فرط التفاعلات المناعية في القصبات (bronchial hyper-reactivity) جانباً مهماً في الفيزيولوجيا المرضية للربو، وهو موجود أيضاً لدى مرضى الإكزيما التأتبية [74].

تشير هذه الدراسات ونتائجها إلى تشابه كبير بين الفيزيولوجية المرضية للربو القصبي التحسسي والإكزيما التأتبية. المستأرجات الهوائية هي العوامل المسببة الرئيسية لكليهما، ويمكن أن تتفاقم آفات الإكزيما بالتعرُّض المباشر للمستأرجات. التعرّض للمستأرجات التنفسية يؤدي لارتفاع مستويات الأجسام المضادة النوعية (IgE) في المصل، التي ترتبط بخلايا تقديم المستضد والخلايا التائية الخاصة بالمستأرجات في الجلد المتضرر. وبالتالي، يُصبح فقدان سلامة الظهارة الجلدية آلية مهمة في الآلية الإمراضية للإكزيما التأتبية والربو [75].

أكدت دراسات على الترابط بين وقت ظهور الإكزيما التأتبية، شدتها، وتطور الربو والتهاب الأنف التحسسي. عند ظهور المرض قبل سن العامين مع وجود أعراض سريرية متوسطة إلى شديدة، يزداد خطر التحسس التنفسي بشكل ملحوظ. تظهر هذه الحالات غالباً في سن المدرسة، بينما تبرز الإكزيما التأتبية مبكراً في الطفولة. لوحظ ارتفاع مستويات IgE المصلية في كلا المجموعتين العمريتين [76].

### 3.2.5. الحساسية الغذائية:

خلال العقود الأخيرة، تم تحقيق تقدم ملحوظ فيما يتعلق بآليات المرض، معايير التشخيص، وبروتوكول العلاج للمرضى الذين يعانون من التهاب الجلد التأتبي، حيث يعاني 20-40% منهم في المتوسط من حساسية غذائية. تظهر هذه الحساسية سريريًا بطرق مختلفة تعتمد على العمر، شدة الأمراض التأتبية المرتبطة، والاستجابة للأدوية. تعتمد العلاقة بين التهاب الجلد التأتبي والحساسية الغذائية على سلسلة من الآليات المرضية، معظمها يكون بوساطة IgE أو من خلال اضطرابات مناعية التهابية أخرى. في الأدبيات، هناك نظريتان تشير إلى هذه العلاقة: الأولى تفيد بأن الحساسية الغذائية قد تسبب التهاب الجلد التأتبي أو تكون عاملاً يزيد من تفاقم الحالة، والثانية تشير إلى أن التهاب الجلد التأتبي يؤدي إلى الحساسية الغذائية. تُظهر معظم الدراسات أن مسببات الحساسية الغذائية تلعب دورًا في بداية التهاب الجلد التأتبي أو تفاقم الأعراض الموجودة [77،78].

المعيار الذهبي لتشخيص الحساسية الغذائية، بغض النظر عن أصلها، هو اختبار التحفيز. من ناحية أخرى، على سبيل المثال، قد يُظهر حديث الولادة المصاب بالتهاب جلد تأتبي شديد حساسية متعددة تجاه الأطعمة يمكن التأكيد عليها إما من خلال وجود مستويات عالية من IgE في الدم أو من خلال اختبارات خدش الجلد الإيجابية. تشمل مسببات الحساسية الغذائية الرئيسية المرتبطة بالتهاب الجلد التأتبي لدى الأطفال البيض، منتجات الألبان، والمكسرات. البيض، وبدرجة أقل منتجات الألبان؛ أما المكسرات فلها دور بشكل خاص في ردود الفعل التحسسية الفورية، وحتى التأقية.

### 4.2.5. أمراض العيون:

يوجد العديد من الأدلة العلمية التي تثبت وجود تغييرات في سطح العين لدى المرضى المصابين بالتهاب الجلدي التأتبي. من بين هذه الأمراض، الأكثر شيوعًا هي التهاب الجفن، التهاب الملتحمة، التهاب القرنية، ونادرًا انفصال الشبكية. حوالي 25–50% من مرضى التهاب الجلد التأتبي يصابون بمضاعفات عينية مع مرور الوقت.

تؤدي الحساسية العينية إلى حدوث مجموعة متنوعة من الأعراض التي تؤثر بشكل رئيسي على الملتحمة، ويتم تأكيدها من خلال وجود استجابة مناعية مفرطة تجاه بعض المواد المثيرة للحساسية. تم اقتراح آليات متعددة لتفسير العلاقة بين التهاب الجلد التأتبي والتهاب الملتحمة. وبالتالي، فإن التفاعل بين ضرر الجلد الناتج عن الحكة، وفقدان سلامة الحاجز الجلدي، والتغيرات في الميكروبيوم يساهم في تطور المضاعفات العينية أو تفاقم الحالات الموجودة مسبقًا. يتميز كل من التهاب الملتحمة الموسمي والدائم بالتهاب ناتج عن فرط الحساسية من النوع الأول (بوساطة IgE)، في حين أن الالتهاب الناتج عن التهاب الملتحمة الربيعي والتهاب القرنية والملتحمة يتم بوساطة الخلايا اللمفاوية المساعدة Th2. قد يؤدي تسلل الخلايا الحمضية وإعادة تشكيل الأنسجة في التهاب القرنية والملتحمة إلى حدوث آفات قرنية شديدة يمكن أن تؤدي إلى العمى [79، 80].

### 5.2.5. أمراض المناعة الذاتية:

من المعروف أن هناك زيادة في معدل الإصابة بأمراض المناعة الذاتية لدى المرضى الذين يعانون من الحساسية، بالإضافة إلى ذلك، تعتبر الدراسات الحديثة التهاب الجلد التأتبي عامل خطر مهم لتطور أمراض المناعة الذاتية. ينتشر اضطراب المناعة، وخاصة اضطرابات الغدة الدرقية، بشكل أكبر لدى الأطفال الذين يعانون من التهاب الجلد التأتبي، وخاصة الذين يعانون من عدم تحمل اللاكتوز.

الثعلبة البقعية هي شكل غير ندبي من تساقط الشعر يعتمد على آليات المناعة الذاتية الموجهة ضد بصيلات الشعر. التفاعل الالتهابي هو أساساً من النوع الأول، ولكنه يرتبط أيضاً بإنتاج السيتوكينات من النوع Th2 المشابهة لتلك الموجودة في التهاب الجلد التأتبي. تشمل الأمراض المصاحبة الأخرى للثعلبة البقعية، والتي تعتمد أساساً على الالتهاب من النوع الثاني، التهاب الأنف، الربو التحسسي، والأكزيما. تم ملاحظة تفاقم موسمي للثعلبة البقعية، خاصة في الخريف، بنمط مشابه للتطور الموسمي في التهاب الجلد التأتبي.

البهاق هو اضطراب مناعي ذاتي يتميز بتدمير الخلايا الميلانينية وفقدان صبغة الخلايا الجلدية. تمت دراسة العلاقة بين البهاق وأمراض المناعة الأخرى بشكل كبير، ويبدو أن العنصر المرضي المشترك هو الالتهاب المزمن. وجدت التحليلات التلوية أن المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب الجلد التأتبي لديهم خطر أعلى بمقدار 2.5 مرة للإصابة بالثعلبة البقعية و7.5 مرة للإصابة بالبهاق مقارنة بالأفراد غير المصابين بالحساسية. لذلك، يصبح التهاب الجلد التأتبي عامل خطر لتطور الثعلبة البقعية أو البهاق مع مرور الوقت [82،81].

التهاب الجلد التأتبي والصدفية الشائعة هما أمراض جلدية التهابية مزمنة، مع مظاهر سريرية مختلفة ناتجة عن سلسلة من الاختلالات المناعية، ولها تأثير نفسي واجتماعي ومالي كبير. وجود كلا المرضين في نفس المريض أمر نادر، ولا تزال المعلومات قليلة حول التطور السريري للمرضى الذين يعانون من كلا المرضين. تواجد المرضين في نفس الشخص يرجع إلى أحد آليتين: (1) تناوب فترات النشاط والخمود: يبدأ أحدهما، ويختفي الآخر، والعكس صحيح؛ (2) ظهور المرضين في مراحل مختلفة من الحياة، على سبيل المثال: قد يظهر التهاب الجلد التأتبي في الطفولة، ثم يدخل في مرحلة خمود، ليليه ظهور الصدفية في مرحلة البلوغ. الفرضية الثانية هي الأكثر شيوعًا.

الاستجابة المناعية الجهازية التي تتوسطها خلايا T اللمفاوية تتسبب في تلف الجلد ومواقع أخرى، مثل النظام العظمي المفصلي (اعتلال المفاصل الصدفي) أو الجهاز التنفسي (الربو، التهاب الأنف)، وهي ملاحظات تدعم فكرة أن كل حالة مرضية تُعتبر مرضًا جهازيًا.

## 6. التشخيص:

يعتمد التشخيص السريري للإكزيما التأتبية على السمات الشكلية وتوزيع الآفات الجلدية، ووجود علامات سريرية مرافقة، والتاريخ المرضي المميز [83]. نشر هانيفين وراجكا قائمة تضم 23 علامة وأعراضً سريرية للإكزيما التأتبية، ما زالت تُستخدم كمعيار مرجعي في الأبحاث السريرية. وقد حددت الأكاديمية الأمريكية للأمراض الجلدية (American Academy of Dermatology) السمات الأساسية لتشخيص المرض [83].

يمكن قياس شدة الإكزيما التأتبية باستخدام أدوات تقييم متعددة المعايير مثل مؤشر شدة وامتداد الإكزيما (Eczema Area and Severity Index – EASI) ومقياس تقييم الإكزيما التأتبية ؛ حيث يُستخدم كليهما في الممارسة السريرية والتجارب البحثية [84]. يُقيِّم مقياس EASI شدة الاحمرار، السماكة، الخدوش (excoriation)، تثخن الجلد (lichenification) ونسبة إصابة الجلد في أربع مناطق (الرأس، الجذع، الذراعين، الساقين).

تُجمع الدرجات لنطاق إجمالي من 0 إلى 72، حيث تشير درجة 7 أو أقل إلى مرض بسيط، و8–21 إلى متوسط، و22–50 إلى شديد، و51–72 إلى شديد جداً. يأخذ مقياس SCORAD في الاعتبار أنواعاً أكثر من الآفات ومناطق جسمية أكثر من EASI، ويُحسب بناءً على المساحة المصابة وشدة الاحمرار، التورم، الإفرازات، التقرح، تثخن الجلد، والجفاف، مع تقييم منفصل للرأس والرقبة، الذراعين والساقين، الجزء الأمامي من الجذع، الظهر، والمنطقة التناسلية.

يتضمن المقياس تقييم المريض لشدة الأعراض عبر مقياسين تناظريين بصريين (100 نقطة لكل منهما) لاضطراب النوم والحكة (pruritus). يتراوح المجموع الكلي من 0 إلى 103، حيث تشير درجة 25 أو أقل إلى مرض بسيط، و26–50 إلى متوسط، و51–103 إلى شديد [84].

## 7. العلاج:

### 1.7. الترطيب الجلدي:

تتميز الإكزيما التأتبية بضعف الحاجز الجلدي بسبب الجفاف. تظهر طفرات جين FLG بشكل شائع لدى المرضى، مما يقلل العوامل المرطبة الطبيعية. بالإضافة لذلك، فإن الارتباط بين طفرات FLG وشدة الإكزيما مثبت في العديد من الدراسات [85]. يساعد الترطيب الجلدي على احتباس الماء، وتحسين وظيفة الجلد الحاجزية، وتخفيف الإحساس بالحكة. يمكن للمرطبات تقليل نوبات الإكزيما والحاجة لاستخدام الستيروئيدات الموضعية [86].

يُنصح بالاستحمام بماء دافئ لمدة 5–10 دقائق لترطيب الطبقة المتقرنة وإزالة القشور، العرق، المهيجات، والمستأرجات [87]. عند استحمام مرضى الإكزيما، يُفضَّل استخدام صوابين حمضية معتدلة غير مهيجة، مع تجنب الفرك. الأهم من ذلك، يجب تطبيق المرطبات خلال 3 دقائق بعد الاستحمام لأن الجلد قد يجف لاحقاً. يجب وضع المرطبات مرتين يومياً على الأقل. تُوصي إرشادات المعهد الوطني للصحة والتميز السريري (NICE) باستخدام أكثر من 250 غرام أسبوعياً [88].

توجد عدة أنواع من المرطبات تشمل اللوشن، الكريمات، والمراهم. يُحدد النوع الأنسب حسب الموسم، تفضيلات المريض، والأعراض. مثلاً: في الصيف يُفضَّل اللوشن على المراهم. كما يجب مراعاة المواد الحافظة أو العطور التي قد تفاقم الحالة. أظهرت دراسات سابقة، أن مرضى الإكزيما لا يستخدمون الكمية المناسبة من المرطبات [89]. لذلك يجب توفير التوعية بأساليب الترطيب الصحيحة لجميع المرضى.

يمكن للضمادات الرطبة تعزيز اختراق الستيروئيدات الموضعية عبر البشرة، خاصةً في الآفات الحادة المفرزة. بعد إزالة الشاش الرطب، يجب ترطيب الجلد فوراً بالمرطبات. في حالات الآفات المفرزة، تقلل الضمادات الرطبة فرص العدوى. تُعد الضمادات فعالة أيضاً لحماية الجلد من الخدوش [90].

### 2.7. تحديد العوامل المحفزة للمرض وتجنبها:

عند تقييم مرضى الإكزيما التأتبية ، يجب على الأطباء تحديد العوامل المُفاقمة من خلال أخذ تاريخ مرضي مفصل، وتقييم دقيق للمظاهر السريرية، وإجراء اختبارات الحساسية المناسبة.

عند علاج الإكزيما، يجب النظر في العديد من العوامل المُفاقمة بشكل فردي لكل مريض، ويجب علاج المرض بناءً على تقييم دقيق لأي عوامل محتملة. عادةً ما يكون جلد المصابين بالإكزيما أكثر حساسية من الأشخاص الأصحاء. التوصية الأولية هي تجنب المهيجات المعروفة مثل الصابون أو المنظفات، الكيماويات، الملابس الصوفية، درجات الحرارة/الرطوبة غير الطبيعية، أو التغيرات المفاجئة في درجة الحرارة.

يمكن لمنعمات الأقمشة المعطرة أيضاً أن تسبب تهيجاً. قد يسبب الصوف تهيجاً بينما لا يمتص النايلون العرق، لذا تُفضل الملابس القطنية الناعمة لتقليل تهيج الجلد. يُنصح بغسل الملابس الجديدة قبل الاستخدام، والغسيل بشطف مزدوج لإزالة المنظفات. يجب على المرضى الحفاظ على درجة حرارة ورطوبة مريحة في بيئتهم.

تعتبر الرياضات الخفيفة أو السباحة جيدة لتخفيف التوتر، مع تقييد الرياضات المسببة للتعرق الشديد أو الحرارة. تفيد واقيات الشمس في منع الحروق، لكنها قد تسبب تهيجاً لذا يجب اختيار منتجات غير مهيجة. هناك العديد من العوامل المحفزة والمُفاقمة في الإكزيما، وتظل التوصية الفردية حولها حجر الزاوية في العلاج. يمكن لمسببات الحساسية الغذائية والاستنشاقية أن تفاقم أعراض الإكزيما.

في الحالات الشديدة التي تتفاقم فجأة بعد إيقاف العلاج، غالباً ما تُعتبر المسببات الغذائية عوامل محفزة. تشمل اختبارات تقييم حساسية الطعام: اختبار الوخز الجلدي، فحص مستويات IgE النوعي في المصل، اختبارات RAST، واختبارات ImmunoCAP. تساعد النتائج السلبية في استبعاد المسببات المشتبه بها، بينما تتطلب النتائج الإيجابية ارتباطاً سريرياً وتأكيداً عن طريق تجنب الأطعمة المشتبه بها.

بعد تجنب الطعام المشتبه به لمدة 4 إلى 6 أسابيع، يجب إجراء تحدي طعام فموي لتأكيد كونه سبباً لنوبات الإكزيما، ويُعد التحدي المعتمد على الدواء الوهمي المعيار الذهبي لتشخيص حساسية الطعام [91]. يمكن أن يساعد الاحتفاظ بمذكرة طعام في تحديد المسببات الغذائية. يظل تجنب مسببات الحساسية الغذائية هو العلاج الأمثل، لكن التجنب غير المدروس قد يسبب نقصاً تغذوياً، لذا فإن الحفاظ على نظام غذائي جيد مهم جداً. غالباً ما تتحسن الإكزيما المرتبطة بالطعام مع الوقت، ويجب إعادة التحدي كل 6 إلى 12 شهراً. يقترح خبراء المعهد الوطني الأمريكي للحساسية والأمراض المعدية (NIAID) تقييد مسببات الحساسية الغذائية مثل حليب البقر والبيض والقمح والصويا والفول السوداني لدى المرضى دون الخامسة الذين يعانون من الإكزيما المتوسطة إلى الشديدة [92]. في حالات حساسية الفول السوداني، قد تكون الأعراض خطيرة وتستمر مدى الحياة.

### 3.7. الستيروئيدات الموضعية، ومنظمات المناعة الموضعية:

تظل الكورتيكوستيروئيدات الموضعية المعيار الذهبي لعلاج الإكزيما التأتبية (AD) كأسرع وأكثر العلاجات فعالية في تهدئة والسيطرة على التهاب الجلد. تعتمد قوة الستيروئيدات المستخدمة على شدة المرض وعمر المريض. يختلف تكرار استخدامها لكنه يكون قصيراً عادةً لتجنب ظاهرة الارتداد ( rebound phenomenon). تشمل الآثار الجانبية للاستخدام المطول: ضمور الجلد (ترقق)، توسع الشعيرات، التهاب الجريبات، الخطوط الجلدية (striae)، الفرفرية، والتهاب الجلد التماسي.

بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي الاستخدام طويل الأمد للستيروئيدات الموضعية (خاصةً عالية أو فائقة القوة) على مناطق واسعة إلى تثبيط الغدة الكظرية [93]. وبالتالي فإن "رهاب الستيرويدات" (corticophobia) شائع بين المرضى. مع ذلك، يظل النظام العلاجي الاستباقي باستخدام الستيروئيدات الموضعية أساسياً، حيث يفيد في الحفاظ على التحكم والوقاية من الانتكاسات.

وقد أشارت العديد من الدراسات إلى أن الاستخدام طويل الأمد للستيروئيدات منخفضة الفعالية مثل الفلوتيكازون من مرة إلى مرتين أسبوعيًا على الآفات الجلدية، بما في ذلك تلك التي تم شفاؤها بالفعل، يمكن أن يمنع تفاقم وتطور الآفات الجلدية. وتسمى هذه الطريقة لتطبيق الستيروئيدات على الآفات المتبقية، وكذلك الجلد غير المصاب، بالعلاج الاستباقي [94,95].

عندما لا يمكن تطبيق الستيرويدات الموضعية لفترة طويلة بسبب رقة الجلد (كالجفون) أو التأثير الانسدادي في الثنيات (الإبط، الأربية، المنطقة الشرجية التناسلية)، يُوصى بالمثبطات المناعية الموضعية (تاكروليموس وبيميكروليموس) التي تعمل كمضادات للالتهاب عبر تثبيط الكالسينيورين دون التسبب بضمور الجلد، وتُستخدم في المراحل التحسنية والعلاج الاستباقي.

يعتمد العلاج أحياناً على موضع الآفات:

- ❖ للجذع والأطراف: مرطبات كثيفة وستيرويدات موضعية متوسطة القوة، يتم استخدام ستيروئيدات قوية للنوبات الحادة. قد يُستخدم العلاج النبضي (pulse therapy) بتطبيق المستحضر القوي يومين متتاليين أسبوعياً بشكل وقائي.
- ❖ للآفات الوجهية: مرطبات خفيفة، مع كريم هيدروكورتيزون للآفات النشطة. للعلاج الوقائي: بيميكروليموس. للآفات الشديدة: ستيرويدات موضعية متوسطة القوة لفترات قصيرة.

- ❖ لليدين والقدمين والطبقة المتقرنة السميكة (راحتي اليدين/أخمص القدمين): ستيرويدات موضعية فائقة القوة.
- ❖ لآفات الإبط والأربية: هيدروكورتيزون أو بيميكروليموس (لا تحتاج الثنيات عادةً لمرطبات، وقد تُستخدم الستيرويدات القوية لفترات قصيرة فقط).

يواجه مرضى الإكزيما خطراً متزايداً للعدوى الجلدية المرتبطة (بكتيرية غالباً، لكن أيضاً فيروسية وفطرية) [93]. الإصابة بالمكورات العنقودية الذهبية (S. aureus) شائعة لدى المرضى (موثقة في 70% من الآفات و39% من الجلد السليم)، رغم عدم وضوح دورها في شدة الإكزيما. تدعم الأدلة ارتباط الاستعمار الشديد بشدة الإكزيما، حيث تبلغ نسبة الاستعمار 83% في الحالات الشديدة بالمقارنة مع 43% في البسيطة [93].

للعدوى البكتيرية الموضعية يُستخدم كريم موبيروسين (مع تجنب الاستخدام المطول لتجنب ظهور سلالات مقاومة)، وللعدوى المنتشرة تُعطى مضادات حيوية فموية (سيفالوسبورينات/بنسيلينات مقاومة للبنسيليناز) لمدة أسبوعين، كما يمكن استخدام محلول 0.005% من هيبوكلوريت الصوديوم كعلاج مساعد بين نوبات العدوى لفعاليته المضادة للمكورات العنقودية والمكورات المقاومة للميثيسيلين (MRSA) [93]. تُعالج العدوى الفيروسية (الهربس البسيط) بأدوية فموية/وريدية في الحالات الشديدة، بينما تُعالج الفطرية (السعفة) بمضادات فطريات قياسية (مع العلم أن فطور المالاسيزية قد تحفز النوبات في آفات الرأس/الرقبة).

### 4.7. العلاج الضوئي والعلاجات الجهازية:

يستخدم العلاج الضوئي للإكزيما التأتبية (AD) وبشكل خاص (UVB)، حيث تخترق الأشعة البشرة حتى الطبقة العليا من الأدمة لتُمتص بواسطة الخلايا. يعمل هذا العلاج على تعديل التعبير الجيني للحمض النووي (DNA) وزيادة إفراز السيتوكينات المضادة للالتهاب، مما يُحدث تأثيراً كابتاً للمناعة في الجهاز المناعي الجلدي.

يتطلب العلاج الضوئي عادةً 3–5 زيارات أسبوعياً للمريض حتى اكتمال عدد محدد من الجرعات الإشعاعية (حوالي 20 جلسة)، مما يستلزم التزاماً زمنياً صارماً.

يشمل العلاج الجهازي للإكزيما: الكورتيكوستيروئيدات الجهازية، العلاج الضوئي، الأدوية الجهازية التقليدية (السيكلوسبورين، الميثوتريكسات، الآزاثيوبرين)، بالإضافة إلى الأدوية الحديثة النوعية مثل مثبطات الإنترلوكين ومثبطات إنزيم جانوس كيناز (JAK inhibitors) [96–99]. تُستخدم الكورتيكوستيرويدات الجهازية لفترات قصيرة فقط خلال المراحل الحادة، ويجب تجنب استخدامها لفترات مطولة.

**الجدول 1.** الأدوية الجهازية البارزة لعلاج التهاب الجلد التأتبي .

| الأدوية الجهازية لعلاج التهاب الجلد التأتبي | الآليات (في التهاب الجلد التأتبي) |
|---|---|
| **الكورتيكوستيرويدات الجهازية** | تعمل القشرانيات السكرية (Glucocorticoids) من خلال الارتباط بمستقبلاتها داخل الخلايا وتفعيلها. عند التفعيل، ترتبط مستقبلات القشرانيات السكرية بمناطق محددة من الحمض النووي (DNA)المسؤولة عن تعزيز وتفعيل عوامل النسخ(transcription factors) ، مما يؤدي إلى تعطيل عمل الجينات. يعد الميتيل بريدنيزولون دواءً قويًا يتميز بخصائصه المضادة للالتهاب بسبب قدرته على تثبيط الجهاز المناعي. |
| **السيكلوسبورين** | يمتلك السيكلوسبورين (Cyclosporine) خصائص قوية كابتة للمناعة. يثبط السيكلوسبورين التفاعلات الخلوية المناعية وإنتاج الأجسام المضادة المعتمدة على الخلايا التائية على المستوى الخلوي، يثبط السيكلوسبورين إنتاج وإفراز اللمفوكينات (lymphokines) بما فيها إنترلوكين-2 (IL-2). |
| **الميتوتريكسات** | يمتلك الميتوتريكسات (Methotrexate) القدرة على تقليل الالتهاب وكبح فرط نشاط الجهاز المناعي. يُعد الميثوتريكسات مضادًا لحمض الفوليك ويملك خصائص مضادة للاستقلاب يعمل عبر التثبيط التنافسي للإنزيم ديهايدروفولات ريدوكتاز، مما يُعيق تصنيع الحمض النووي.(DNA) |
| **الآزاتيوبورين** | الآزاثيوبرين هو مشتق إيميدازول (imidazole derivative) من مركب 6-ميركابتوبيورين حيث يتحلل داخل الجسم إلى 6-ميركابتوبيورين وميثيل نايتروأيميدازول ثم يُحوَّل مركب 6-MP داخل الخلية إلى عدة نظائر كبريتية للبيورين نشطة حيوياً. |
| **حمض الميكوفينوليك** | يتميز مايكوفينولات موفيتيل بخصائص كابتة للمناعة. يتحول داخل الجسم إلى **حمض الميكوفينوليك** الذي يثبط إنزيماً مسمىً "نازعة هيدروجين الإينوزين أحادي الفوسفات ."يُعد هذا الإنزيم مهماً لتخليق الحمض النووي (DNA) في الخلايا، خاصةً الخلايا اللمفاوية، مما يقلل بالتالي معدل تكاثرها. |

تشمل الأدوية الجهازية التقليدية المستخدمة لعلاج الإكزيما التأتبية (AD) الأدوية مثبطة للمناعة والمعدِّلة لها، لا تستهدف الإكزيما بشكل نوعي بل تثبط الجهاز المناعي للمريض وتُهدئ الالتهاب. يُعد السيكلوسبورين دواءً معتمداً للعلاج، بينما يُستخدم الميثوتريكسات والآزاثيوبرين ومايكوفينولات موفيتيل خارج نطاق التسمية (off-label). يعمل السيكلوسبورين – وهو مثبط مناعي – على تثبيط خلايا مناعية متعددة وتثبيط تفعيل الخلايا التائية (T cells) والخلايا القاتلة الطبيعية (NK cells) بالإضافة إلى تثبيط إنتاج إنترلوكين-2 (IL-2). يتميز بسمية كلوية وقد يسبب ارتفاع ضغط الدم، اضطرابات تعداد الدم، تضخم اللثة، زيادة الشعر، والصداع. أما الميثوتريكسات – الدواء المعدِّل للمناعة – فيأتي بصيغ فموية وتحت جلدية ويُؤخذ مع حمض الفوليك، وهو مستقلب مضاد للفولات يعطل تصنيع DNA وRNA والبيورينات مما يثبط الخلايا التائية. تشمل آثاره الجانبية الرئيسية: سمية كبدية ونقص عدد الكريات البيضاء والصفيحات الدموية. في حين يُعد الآزاثيوبرين نظير بيورين يثبط إنتاج DNA في الخلايا التائية والبائية، ويسبب سمية كبدية واعتلالاً في المعدة والأمعاء ونقص الكريات البيضاء. لذا يتطلب استخدام هذه الأدوية الثلاثة مراقبة مكثفة للمعايير المخبرية والأعراض السريرية.

### 5.7. العلاجات الحيوية ومثبطات اليانوس كيناز (JAK):

ظهرت مؤخراً أدوية نوعية مُعتمدة أو قيد الاعتماد (حسب البلد) لعلاج الإكزيما التأتبية (AD) المتوسطة إلى الشديدة، تشمل بشكل رئيسي العلاجات الحيوية التي تثبط الإنترلوكين-4 (IL-4)، الإنترلوكين-13 (IL-13)، والإنترلوكين-33 (IL-33) بالإضافة إلى مثبطات يانوس كيناز (JAK inhibitors) مثل باريستينيب (baricitinib)، أبروستينيب (abrocitinib)، وأباداسيتينيب (upadacitinib).

شكَّل دواء دوبيلوماب (dupilumab) – المُوجه ضد مستقبلات IL-4/IL-13 – نقلةً نوعيةً [100]. صُمم الدواء لتثبيط هذه المستقبلات ويُستخدم كعلاج معدِّل للمرضى ذوي الحالات المتوسطة إلى الشديدة الذين فشلت معهم العلاجات الموضعية وعند وجود موانع استخدام للعلاجات الجهازية التقليدية. حصل الدواء على الاعتماد في الولايات المتحدة (مارس 2017) للبالغين، ثم للمراهقين 12-18 سنة، وفي نوفمبر 2020 للأطفال 6-11 سنة.

جرعته الموصى بها: 600 مغ تحت الجلد بدايةً، ثم 300 مغ كل أسبوعين (للبالغين/المراهقين >60 كغ)، مع استخدام مرطبات يومية وعلاجات موضعية حسب الحاجة [101]. آثاره الجانبية الشائعة: التهاب الملتحمة (مؤقت عادةً)، مضاعفات عينية، وردود فعل جلدية موضعية.

أما مثبطات يانوس كيناز (JAK) المعتمدة – باريستينيب، أباداسيتينيب، أبروستينيب – فتعمل عبر تثبيط مسارات الالتهاب بشكل نوعي ومتزامن. تثبط هذه الأدوية إنزيمات يانوس كيناز داخل الخلايا التي تنقل الإشارات الناتجة عن تفاعلات السيتوكينات والمستقبلات الخلوية، وبالتالي تؤثر على تكوين الدم ووظائف الخلايا المناعية. تعمل الأدوية السابقة عبر فسفرة وتنشيط بروتينات "محولات الإشارة ومنشطات النسخ" (STATs) التي تضبط النشاط داخل الخلوي بما في ذلك التعبير الجيني.

مع ضرورة مراعاة موانع الاستخدام والمراقبة المخبرية، تُعد هذه الأدوية خياراً فاعلاً وآمناً لعلاج الإكزيما الشديدة. تظهر الدراسات السريرية تحسناً سريعاً في الحكة والحالة السريرية وجودة الحياة [102]. توجد مثبطات JAK أخرى (توفاسيتينيب، روكسوليتينيب، ديكرافاسيتينيب) لكن ما تزال الأدلة على فعاليتها محدودة.

في أكتوبر 2020، وافقت وكالة الأدوية الأوروبية (EMA) على الباريسيتينيب لعلاج التهاب الجلد التأتبي (AD) المتوسط والشديد لدى البالغين. كان الباريسيتينيب أول مثبط انتقائي فموي معتمد لـ JAK–1 و–JAK 2. الباريسيتينيب هو مثبط انتقائي وعكوس لـ JAK1 وJAK2، ويعمل على تثبيط العمليات الالتهابية من خلال آليات داخل خلوية. الجرعة الموصى بها من الباريسيتينيب هي 4 ملغ عن طريق الفم مرة واحدة يوميًا (أو أقل حسب الحاجة). تشمل التفاعلات الضارة الالتهابات التنفسية، فرط كوليسترول الدم، التهابات الهربس، التهابات الجهاز البولي، التهاب المعدة والأمعاء، والتجلطات الدموية.أظهرت نتائج دراسات سابقة (BREEZE–AD1، BREEZE–AD2، BREEZE–AD7) تحسنًا ملحوظًا في الحالة السريرية لمرضى التهاب الجلد التأتبي عند استخدام الدواء[103,104].

يعد الأوباداسيتينيب أيضًا مثبطًا انتقائيًا لـ JAK1 عن طريق الفم، وقد وافقت عليه وكالة EMA في أغسطس 2021 لعلاج التهاب الجلد التأتبي المتوسط إلى الشديد للأطفال الذين تزيد أعمارهم عن 12 عامًا والمراهقين والبالغين. الجرعة الموصى بها عمومًا لالتهاب الجلد التأتبي هي 30 ملغ يوميًا، مما يحسن حالة المريض بسرعة وبشكل ملحوظ، حتى في غضون الأسبوع الأول[105] .

ثبت أن الأوباداسيتينيب آمن وفعّال في العديد من التجارب السريرية. تشمل الأحداث الضارة الشائعة الالتهابات التنفسية، التهابات الهربس النطاقي، اضطرابات في اختبارات الدم (زيادة في كرياتين كيناز الدم (CPK))، حب الشباب الحطاطي البثري. بالإضافة إلى ذلك، يعمل الأبروسيتينيب على تثبيط JAK1، الذي ينظم العديد من السيتوكينات المشاركة في مسببات ومظاهر التهاب الجلد التأتبي (IL-4، IL-13، IL-31، IL-22،). يُستخدم لعلاج التهاب الجلد التأتبي المتوسط والشديد لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 12 عامًا. تم اعتماد الأبروسيتينيب في ديسمبر 2021 في أوروبا كدواء فموي (100 ملغ و200 ملغ يوميًا). تشمل التفاعلات الضارة الشائعة الغثيان والالتهابات التنفسية[106] .

بالإضافة إلى ذلك، تم مؤخرًا اعتماد الدواء البيولوجي ترالوكينوماب لعلاج التهاب الجلد التأتبي (AD). يُعتبر ترالوكينوماب أول جسم مضاد أحادي النسيلة بشري بالكامل يرتبط بشكل محدد بـ IL-13، وقد ثبت أنه آمن وفعّال في التجارب السريرية. عند استخدامه مع الكورتيكوستيرويدات الموضعية، يوفر ترالوكينوماب تحسينًا سريعًا ومستدامًا لحالة التهاب الجلد التأتبي. التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعًا تشمل، تفاعلات جلدية في موقع الحقن، التهابات الجهاز التنفسي، والتهاب الملتحمة. أما العوامل البيولوجية الأخرى المذكورة في الأدبيات فهي نيموليزوماب وميبوليزوماب، ولكن تتوفر نتائج دراسات محدودة بشأنها[107] .

## 8. الحرائك الدوائية لدواء الروكسوليتينيب Ruxolitinib:

### 1.8. الامتصاص والتوزع:

يمتلك روكسوليتينيب ثابت تفكك حمضي (pKa) قيمته 5.9 ويُصنف ضمن المركبات من الفئة الأولى نظراً لذوبانيته العالية (100.8 مغ/ل) في الماء عند مجال pH 1–8 [1]. يُصَنَّع الروكسوليتينيب في أقراص ذات تحرر فوري، ويُمتَص بالكامل تقريباً، حيث يصل إلى أقصى تركيز له Cmax في البلازما لدى الأصحاء خلال ساعة في المتوسط (يتراوح من 0.5 إلى 6.0 ساعة) مع ثابت امتصاص قيمته 3.43 $h^{-1}$.

يتجاوز التوافر الحيوي للروكسوليتينيب 95%. ويبلغ ارتباطه ببروتين الألبومين نحو 97%. ويظل تركيزه في البلازما خطياً مع الزمن عند الجرعات المتراوحة بين 5 مغ و200 مغ [2].

يُقلل تناول الطعام (عالي الدهون والسعرات) من Cmax بنسبة 24.3% مقارنةً بالحالة الصيامية. كما يتأخر زمن الوصول إلى Tmax مع تناول الطعام، بينما لا تتأثر المساحة تحت منحنى التركيز–الزمن من الصفر إلى اللانهاية AUC [3].

قد يؤدي استخدام الروكسوليتينيب في مرضى داء الطعم ضد الثوي (GVHD) المصحوب بإصابة الأمعاء إلى تغيير في امتصاص الدواء. لكن وجدت دراسة أجراها ايزبيمير وزملاؤه على مرضى GVHD (31% منهم مصابون بالأمعاء) زيادة في التعرض للدواء مقارنةً بمرضى التليف النقوي (myelofibrosis). ونظرًا لأن هذا الاختلاف ناتج عن انخفاض تصفية الدواء (clearance)، فمن غير المرجح أن يكون امتصاص الروكسوليتينيب متوقفاً في مرضى GVHD المصابين بالتهاب الأمعاء [4].

### 2.8. الاستقلاب:

في دراسة أجراها شيلنغ وزملاؤه، تلقى ستة أفراد أصحاء من الذكور جرعة 25 مغ من روكسوليتينيب، وقيس النشاط الإشعاعي في البلازما. كان الروكسوليتينيب هو المركب السائد، وتم تحديد تسع مُستقبلات (metabolites) للروكسوليتينيب. وُجدت هذه المُستقبلات في كل من البول والبراز.

هذه المُستقبلات للروكسوليتينيب ذات نشاط دوائي. يُستقلب الروكسوليتينيب بشكل رئيسي بواسطة إنزيم السيتوكروم P450 (CYP) وخاصة CYP3A4 [5]. دور إنزيم CYP3A5 في استقلاب الروكسوليتينيب غير معروف. يساهم إنزيم CYP2C9 بدرجة طفيفة في استقلاب الروكسوليتينيب. حددت دراسة شيي وزملاؤه ثماني مُستقبلات للروكسوليتينيب. ساهمت المُستقبلات بنسبة 13% من النشاط الدوائي للروكسوليتينيب، بينما قدّرت دراسة شين وزملاؤه فعالية المستقلبات بـ 17% [6]. عند التناول المشترك مع مُحفِّز إنزيم CYP3A4 (الريفامبيسين)، ارتفعت مساهمة المُستقبلات في النشاط الدوائي إلى 31%.

### 3.8. الاطراح:

المسار الأساسي لإطراح الروكسوليتينيب ومُستقبِلاته هو عبر الكلى. في الدراسة المذكورة سابقًا بواسطة شيلينغ وزملاؤه باستخدام 25 مغ من الروكسوليتينيب لدى أفراد أصحاء، وُجد 74% من النشاط الإشعاعي في البول بينما اكتُشف 96% من النشاط الإشعاعي في البول والبراز معًا. وُجد روكسوليتينيب غير المُتغيّر بنسبة < 1% في كل من البول والبراز، مما يشير إلى أن المسار الأساسي لإطراح الروكسوليتينيب هو استقلابي، وأن المُستقبِلات تُطرح أساسًا عبر الكلى [7]. في دراسة أجراها شيي وزملاؤه، أُعطي الروكسوليتينيب بجرعات 5–200 مغ مرتين يوميًا. كان عمر النصف للإطراح (½T) حوالي 3 ساعات، والتصفية (CL/F) كانت 20 لتر/ساعة [8]. وجدت الدراسة السابقة التي قارنت صيغتي SR المختلفتين مع صيغة IR أن ½T لصيغتي SR–1 وSR–2 كان أطول بمرتين تقريبًا مقارنةً بصيغة IR (5.3 و6.1 ساعة مقابل 2.8 ساعة). كانت CL/F متشابهة تقريبًا لـ IR وSR–1 وSR–2، على التوالي 22.8 لتر/ساعة و27.2 لتر/ساعة و24.6 لتر/ساعة. وُجدت نتائج مماثلة في دراسة على متطوعين أصحاء في اليابان [9]. في دراسة حركية دوائية قائمة على السكان كان عمر النصف 3.76 ساعة للرجال و4.07 ساعة للنساء. وجد تحليل حركي دوائي سكاني آخر أن CL/F بلغت 22.1 لتر/ساعة للذكور و17.7 لتر/ساعة للإناث. قد يُعزى هذا الاختلاف بين الجنسين إلى تفاوت أوزان الجسم. وجدت دراسة أيزبينير وزملاؤه على مرضى GVHD أن CL/F كانت 9.74 لتر/ساعة، بينما وجدت دراسة شين وزملاؤه على متطوعين أصحاء أن CL/F تراوحت بين 18.6 و23.5 لتر/ساعة [10].

### 4.8. اختلال وظيفة الكبد والكلى:

يُطرح الروكسوليتينيب بشكل رئيسي كمُستقبِلات عبر الكلى. لذا يمكن أن يزيد الاختلال الكلوي من التعرُّض للمُستقبِلات النشطة للروكسوليتينيب. في دراسة لـ شين وزملاؤه، أُعطيَ مرضى بدرجات مختلفة من القصور الكلوي (خفيف، متوسط، شديد، ومرضى على غسيل الكلى) جرعة وحيدة من الروكسوليتينيب 25 مغ. كانت النتيجة الرئيسية أن المتغيرات الحركية الدوائية للروكسوليتينيب لم تتأثر بالاختلال الكلوي، بينما زادت قيمتا ½T وAUC للمُستقبِلات مع شدة القصور الكلوي [11].

سُجِّلت تحسينات في الوظيفة الكلوية لدى مرضى التليف النقوي الأولي (PMF) المعالجين بالروكسوليتينيب. تم قياس وظيفة الكلية من خلال معدل الترشيح الكبيبي المقدر (eGFR)، أثناء العلاج وبالتالي يحسّن الروكسوليتينيب الوظيفة الكلوية بشكل غير مباشر من خلال عكس تأثير المرض (MF، PV، GVHD) على الكلى [12].

يُستقلب الروكسوليتينيب في الكبد، بشكل أساسي عبر إنزيم CYP3A4. في دراسة أجراها شين وزملاؤه، تلقى مرضى بدرجات مختلفة من القصور الكبدي (بدون قصور، قصور خفيف، متوسط، وشديد) جرعة وحيدة من الروكسوليتينيب 25 ملغ. لم يتغير Cmax في جميع المجموعات، لكن AUC في مجموعات القصور الكبدي الخفيف والمتوسط والشديد كانت أعلى بشكل ملحوظ مقارنةً بالأشخاص الأصحاء بالإضافة إلى ذلك، ازدادت قيمة ½T (من 2.7 إلى 4.5 ساعة) في مجموعة القصور الكبدي الخفيف وارتفع إلى 4.9 ساعة في مجموعة القصور الشديد. كما زادت قيمة Tmax في حالات القصور الكبدي.

### 5.8. التفاعلات الدوائية:

مرضى داء الطعم ضد الثوي (GVHD) المحتاجين للروكسوليتينيب يتلقون عادةً أدوية متعددة أخرى مثل الكورتيكوستيرويدات، ومضادات الفطريات، والعوامل المضادة للميكروبات، والمثبِّطات المناعية. العديد من هذه الأدوية إما تكون مادة ركيزة أو محفِّزة أو مثبِّطة لإنزيم CYP3A4 (الإنزيم الرئيسي المسؤول عن استقلاب الروكسوليتينيب)، مما قد يؤدي إلى حدوث تفاعلات دوائية (DDIs).

التناول المتزامن للإريثرومايسين (مثبط متوسط لـ CYP3A4) يؤثر في حركية الروكسوليتينيب. عند إعطاء متطوعين أصحاء إريثرومايسين، زادت المساحة تحت المنحى من الصفر إلى 24 ساعة بنسبة 27% مقارنةً بالروكسوليتينيب وحده مع زيادة ½T بنسبة 10% (4.5 ساعة مقارنة ب 4.1 ساعة)، وزادت ال Cmax بنسبة 8% وانخفضت قيمة ال CL/F بنسبة 20% [5].

في دراسة لـ تشي وزملاؤه، تم تقييم تأثير CYP3A4 على استقلاب الروكسوليتينيب. أدى إعطاء مُحفِّز CYP3A4 (الريفامبيسين) لمتطوعين أصحاء إلى انخفاض AUC بنسبة 71%]) مقارنةً بالروكسوليتينيب وحده [39]. بالإضافة إلى ذلك، قلل الريفامبيسين قيمة ال ½T بنحو 50% وزاد تأثير المرور الأول. بالنسبة لأهم خمس مُستقبلات للروكسوليتينيب، أُجريت تحليلات حركية دوائية مع الريفامبيسين وبدونه. زاد Cmax للمُستقبلات النشطة بنسبة 30–50% عند التناول المشترك مع الريفامبيسين [5].

التناول المتزامن مع الفلوكونازول (مثبط لـ CYP3A4 وCYP2C9) نتج عنه زيادة Cmax بنحو 50%، وزيادة AUC بنسبة 234%، وزادت قيمة ال ½T بمقدار 2.5 مرة. وانخفضت CL/F من 29.5 لتر/ساعة إلى 8.85 لتر/ساعة. أظهرت دراسة شملت الروكسوليتينيب والفوريكونازول (مثبط قوي لـ CYP3A4) نتائج حركية مماثلة [46]. تلقى المرضى 5 مغ روكسوليتينيب يليه 200 مغ فوريكونازول لمدة 5 أيام. في اليوم 5، أعطي المرضى جرعة وحيدة أخرى من 5 مغ روكسوليتينيب. مقارنةً بالروكسوليتينيب وحده، زاد التناول المشترك مع الفوريكونازول: Cmax (0.073 مغ/ل مقابل 0.048 مغ/ل)، و½T (5.5 ساعة مقابل 3.0 ساعة)، والمساحة تحت المنحى من الصفر إلى آخر قياس، بينما انخفضت CL/F (43.6 لتر/ساعة مقابل 100 لتر/ساعة).

الكيتوكونازول (مثبط لـ CYP3A4) يؤثر أيضًا في حركية الروكسوليتينيب. مقارنةً بالروكسوليتينيب وحده، يزيد التناول المشترك مع الكيتوكونازول Cmax (850 نانومول [0.26 مغ/ل] مقابل 644 نانومول [0.20 مغ/ل])، و½T (5.6 ساعة مقابل 3.5 ساعة)، ويقلل CL/F (6.57 لتر/ساعة مقابل 12.6 لتر/ساعة)، بينما ظلت قيمة ال Tmax ثابتة عند مقدار عند 1.0 ساعة. في دراسةٍ شملت مرضى فيروس العوز المناعي البشري (HIV)، أدى الاستخدام المتزامن لمحفز إنزيم CYP3A4 (إيفافيرينز) إلى زيادة قيمة التصفية الظاهرية (CL/F) لدواء روكسوليتينيب [13]. تَلَقَّى المرضى في مجموعتيّ الإيفافيرينز جرعةً قدرها 10 ملغ من روكسوليتينيب مرتين يوميًا لمدة 5 أسابيع.

كانت قيمة CL/F في الأسبوع الأول 22.3 لتر. وبحلول الأسبوع 5/4، سجلت المجموعة قيمة قدرها 20.8 لتر/ساعة. ركزت الدراسات السابقة على التفاعلات الدوائية الثنائية. لكن في الممارسة السريرية، غالبًا ما يتلقى المرضى علاجاتٍ مركبةً ذات تأثيرات تآزرية أو متضادة.

يمتلك روكسوليتينيب ثابت تفكك حمضي (pKa) مقداره 5.9، لذا فمن المستبعد أن يتأثر امتصاصه بارتفاع درجة حموضة المعدة/الأمعاء الناتج عن استخدام مثبطات مضخة البروتون (PPI) أو أدويةٍ أخرى ترفع قيمة ال pH (مثل المستحضرات الحاوية على المغنيزيوم أو الكالسيوم). وكما هو متوقع، لم يؤثر استخدام مثبطات مضخة البروتون على الحرائك الدوائية لروكسوليتينيب. تشير البيانات المخبرية أيضًا إلى أن روكسوليتينيب ليس ركيزةً لبروتين P–غليكوبروتين (P–gp) المسؤول عن إخراج الدواء خارج الخلايا، وبالتالي فإن الأدوية المثبطة لهذا البروتين تأثيرها محدودٌ على حركية الدواء [14].

## 9. الآثار الجانبية والسمية:

أكثر الآثار الجانبية غير الدموية المبلغ عنها لدواء روكسوليتينيب هي الوذمة المحيطية والإسهال. المرضى المعرضين للدواء لفترة أطول غالباً ما يعانون آثار جانبية أقل مقارنةً بالمرضى المعرضين لفترة أقصر. ومن التأثيرات الجانبية الشائعة الأخرى لدى المرضى المعالجين بالروكسوليتينيب: العدوى، مثل الإنتان، والعدوى الفيروسية، والالتهاب الرئوي، والتهابات المسالك البولية [15]. يستهدف روكسوليتينيب الاستجابات المناعية وتكوين الدم عبر تثبيط JAK1/2، ويجب مراقبة تعداد دم المرضى بانتظام [16]. يمكن تفسير التأثيرات الجانبية الدموية مثل تثبيط نقي العظم وانخفاض تعداد خلايا الدم بآلية عمل روكسوليتينيب كمثبط لـ JAK1/2. في تجربة COMFORT–II، عانى 55% من المرضى تأثيراً جانبياً واحداً أو أكثر، مثل فقر الدم، وقلة الصفيحات، وألم البطن، وفشل القلب [17]. وتسببت 25% من الآثار الجانبية (مثل فقر الدم وقلة الصفيحات) في إيقاف روكسوليتينيب. تُعالج تأثيرات الدواء الجانبية غالباً من خلال تخفيض الجرعة، أو الرعاية الداعمة، أو الأدوية المرافقة مثل الكورتيكوستيرويدات، أو المضادات الحيوية، أو نقل الدم [18].

لُوحظ حدوث فشل كلوي أثناء العلاج بالروكسوليتينيب. تسبب عدة أدوية أخرى من مثبطات التيروزين كيناز (TKIs) فشلاً كلوياً أيضاً، ولكن الآلية غير معروفة. أحد الاحتمالات هو أن المرض (كالتليف النقوي، أو داء الطعم ضد الثوي GVHD) قد يكون سبب الفشل الكلوي وليس بالضرورة الدواء نفسه [19].

يجب مراقبة الوظيفة الكلوية عن كثب أثناء العلاج، لأن فقدانها يقلل تصفية مستقلبات الروكسوليتينيب الفعالة، مما قد يستدعي تخفيض الجرعة.

كشفت دراسة أُجريت على توفاسيتينيب (tofacitinib) – وهو أيضاً مثبط لـ JAK1 وJAK2 يستخدم لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي عن تأثير جانبي خطير [20]. خلال فترة متابعة مدتها 4 سنوات، كان معدل حدوث السرطان (باستثناء سرطان الجلد غير الميلانيني) أعلى مع التوفاسيتينيب مقارنةً بمثبط عامل النخر الورمي، حيث بلغت النسبة 4.2% مقابل 2.9% على التوالي. لذا فقد يُظهر الروكسوليتينيب النتيجة نفسها على مدى فترة أطول. حتى الآن، لم تظهر أي إشارات سلامة تشير إلى تسبب الروكسوليتينيب في تطور السرطان.

## 10. طرق معايرة الروكسوليتينيب:

### 1.10. طريقة التحليل بال HPLC (طريقة الشركة المصنعة للمنتج الأصلي):

نبدأ أولاً بتعريف طريقة ال HPLC وهي تقنية تحليلية تُستخدم لفصل وتحديد وقياس المركبات الكيميائية في عينة سائلة. تعتمد هذه الطريقة على فصل المكونات بناءً على تفاعلاتها المختلفة مع الطور المتحرك ( Mobile Phase) والطور الثابت (Stationary Phase). يتكون جهاز ال HPLC من الأجزاء التالية:

- خزان الطور المتحرك: يحتوي على المذيب (Solvent) الذي يحمل العينة عبر النظام.
- مضخة(Pump) : تضخ الطور المتحرك بضغطٍ عالٍ عبر العمود.
- حاقن العينة(Injector) : يُدخل العينة بدقة إلى تدفق الطور المتحرك.
- العمود(Column) : يحتوي على الطور الثابت، حيث يتم فصل مكونات العينة بناءً على تفاعلاتها مع الطور الثابت والطور المتحرك.
- الكاشف(Detector) : يكشف المركبات المنفصلة ويقيس تركيزها.
- نظام جمع البيانات(Data System) : يسجل البيانات ويحللها لإنتاج الكروماتوغرام (Chromatogram).

### 1.1.10. خطوات عمل HPLC :

- ❖ تحضير العينة: يتم تحضير العينة بحيث تكون قابلة للحقن في النظام.
- ❖ حقن العينة: تُحقن العينة في تدفق الطور المتحرك باستخدام الحاقن.
- ❖ الفصل في العمود: تتفاعل مكونات العينة مع الطور الثابت والطور المتحرك بشكل مختلف، مما يؤدي إلى فصلها. المركبات ذات التفاعل الأقوى مع الطور الثابت تتحرك ببطء، بينما تتحرك المركبات ذات التفاعل الأضعف بشكل أسرع.
- ❖ الكشف: يتم كشف المركبات المنفصلة بواسطة الكاشف، الذي ينتج إشارات كهربائية تتناسب مع تركيز كل مركب.
- ❖ تحليل البيانات: تُسجل الإشارات من الكاشف وتحول إلى كروماتوغرام، وهو رسم بياني يظهر وقت استبقاء (Retention Time) وتركيز كل مركب.

### 2.1.10. مبدأ طريقة التحليل:

- ❖ HPLC ذات الطور العكسي المتدرج ويتم الكشف باستخدام الأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة 220 نانومتر.

### 3.1.10. الكواشف:

- ❖ الماء: منزوع الأيونات ومُفلتر بشكل مزدوج، على سبيل المثال Milli-Q
- ❖ الأسيتونتريل: درجة HPLC، على سبيل المثال Fluka رقم 00687.
- ❖ الميتانول: درجة HPLC، على سبيل المثال، Merck، رقم المادة 1.06007
- ❖ المحلات: الماء (500 مل) +أسيتونتريل (500 مل).

### 4.1.10. المعدات:

- الجهاز: نظام HPLC مع كاشف الأشعة فوق البنفسجية وسخان العمود.
- العامود: زورباكس إكليبس XDB C18، 3.5 ميكرومتر, الطول 150 مم، القطر الداخلي 4.6 مم، أو ما يعادله من حجم العمود والجسيمات.
- فلتر الحقن: PTFE، حجم مسام 0.45 ميكرومتر، على سبيل المثال Millex-LCR Millipore no SLCR025NB

### 5.1.10. شروط طريقة التحليل:

- الطور المتحرك (A): الماء
- الطور المتحرك (B): الاسيتونريل.
- برنامج التدرج (الخطي).

| Time(min) | الطور المتحرك (A)% | الطور المتحرك (B)% |
|---|---|---|
| 0.0 | 85 | 15 |
| 4.0 | 70 | 30 |
| 12.0 | 50 | 50 |
| 25.0 | 10 | 90 |
| 25.1 | 85 | 15 |
| 30.0 | 85 | 15 |

- حرارة العامود: 30 د
- درجة حرارة حاقن العينة الآلي: قريب من 30 د
- غسيل إبرة الحقن: الماء (10 مل) + الميتانول (90 مل).
- حجم المادة المحقونة: 5 ميكرولتر من محلول الاختبار والمحلول المرجعي، أي ما يعادل حوالي 1.25 ميكروغرام من الروكسوليتينيب في المحلول المرجعي.

### 6.1.10. تحضير محلول الخزان:

يتم وضع 10 أقراص في دورق قياس سعة 500 مل، ويتم إضافة حوالي 350 مل من المذيب، ثم يتم تعريض الأقراص للموجات فوق الصوتية لمدة ٨ دقائق، ثم رجّها لمدة دقيقتين. يكرّر العجن والرجّ إذا لزم الأمر حتى تذوب الأقراص تمامًا.

يترك المحلول ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، ثم يضاف المذيب حتى نصل إلى الحجم المطلوب. يتم الخلط جيداً ثم يصفى المحلول باستخدام فلتر PTFE سعة 0.45 ميكرومتر، مع التخلص من أول 3 مل من المحلول. يجمع المحلول المفلتر في قارورة HPLC للتحليل.

### 7.1.10. تحضير محلول الاختبار:

ينقل 20 مل من محلول الاختبار إلى دورق قياس حجمي سعة 25 مل، ويتم تخفيفه بالمذيب حتى يصل إلى الحجم المطلوب. يخلط جيدًا وينقل جزء منه إلى قارورة HPLC للتحليل.

ملاحظة:

يمكن استخدام محلول الاختبار الوسيط رقم 20601، والذي يتم تحديده بالأشعة فوق البنفسجية، كمحلول اختبار.

يُترك المحلول لمدة ساعتين على الأقل قبل التحليل. يبقى محلول الاختبار ثابتًا لمدة تصل إلى 10 أيام في ظروف الغرفة أو في البرودة (2–8 درجات مئوية).

### 8.1.10. تحضير المحلول المرجعي:

يتم وزن حوالي 33 ملغ من المادة المرجعية (INCB018424) INC424، في دورق قياس حجمي سعة ١٠٠ مل. تذاب المادة وتخفف بالمذيب حتى تصل إلى الحجم المطلوب ويتم الخلط جيداً.

### 9.1.10. قراءة النتائج:

بعد القيام باختبار كل من المحلول المرجعي ومحلول المادة الدوائية يتم مقارنة النتائج التي حصلنا عليها ويتم حساب تركيو المادة ومعرفة هويتها.

## 2.10. كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC وكروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة عالية الأداء HPTLC

تعتمد TLC على فصل المركبات الكيميائية بناءً على اختلاف ذوبانيتها في الطور المتحرك (المذيب) وتفاعلها مع الطور الثابت (الطبقة الرقيقة). تتحرك المركبات بسرعات مختلفة على لوحTLC ، مما يؤدي إلى فصلها.

يتكون لوح TLC عادة من طبقة رقيقة من مادة ماصة (مثل السيليكا أو الألومينا) موضوعة على دعامة صلبة (زجاج أو بلاستيك أو معدن ويتم تنشيط اللوح بتسخينه لإزالة الرطوبة. تُحضر العينة بحيث تكون مذابة في مذيب مناسب. تُطبق العينة على اللوح باستخدام ماصة دقيقة أو ماصة شعرية، على شكل نقاط صغيرة على بعد حوالي 1 سم من حافة اللوح. يوضع اللوح في حاوية تحتوي على الطور المتحرك (المذيب) بحيث يكون مستوى المذيب أقل من مستوى نقاط العينة. يتحرك المذيب لأعلى اللوح عن طريق الخاصية الشعرية، ويحمل معه المركبات الموجودة في العينة. تتحرك المركبات بسرعات مختلفة بناءً على تفاعلها مع الطور الثابت وذوبانيتها في الطور المتحرك. بعد أن يصل المذيب إلى حافة اللوح، يُزال اللوح ويجفف. يتم الكشف عن المركبات إما باستخدام الأشعة فوق البنفسجية (UV) إذا كانت المركبات فلورية، أو برش كاشف كيميائي (مثل اليود أو حمض الكبريتيك) لتظهر البقع.

HPTLCهي نسخة مطورة منTLC ، حيث يتم استخدام ألواح ذات جزيئات أصغر وأكثر تجانسًا (طور ثابت أكثر دقة). تتميز HPTLC بدقة أعلى، فصل أفضل، وحساسية أكبر مقارنة بـ TLC. يتم تطبيق العينة باستخدام أجهزة دقيقة (مثل الماصات الآلية) لضمان دقة أعلى. يتم التحكم في ظروف الفصل (مثل درجة الحرارة والرطوبة) بشكل أكثر دقة لتحسين الفصل. يتم استخدام أجهزة كشف متطورة مثل الماسحات الضوئية (scanners) أو الكواشف الكيميائية عالية الحساسية.



**الشكل (1):** جهاز ال HPTLC

تستخدم الطريقة السابقة في معايرة الروكسوليتينيب من أجل مايلي:

فحص النقاوة الأولي: كشف الشوائب في المواد الخام أو المستحضرات الصيدلانية.

التحليل النوعي: تأكيد هوية الدواء في الأقراص مقارنة بـ Rf للمعيار المرجعي.

دراسات الاستقرار: مراقبة نواتج التحلل تحت ظروف الإجهاد (حرارة/رطوبة).

**شروط أجراء التحليل:**

الطور الثابت: ألواح سيليكا جيل $F_{254}$ G60.

الطور المتحرك: كلوروفورم: ميتانول: أمونيا.(9:1:0.1 v/v/v)

قيمة Rf لروكسوليتينيب: ~0.5–0.6.

**طرق الكشف:**

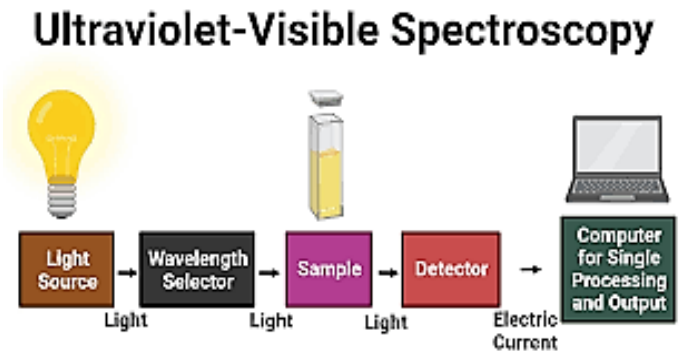
الأشعة فوق البنفسجية :(UV 254 nm) بقع مميزة عند Rf = 0.55.

كواشف كيميائية: مثل دراجندورف (كشف المجموعات النيتروجينية).

## 3.10. طرق الكشف بالأشعة فوق البنفسجية (UV):

تعتمد طريقة التحليل بالأشعة فوق البنفسجية على قياس امتصاص الضوء في نطاق الأشعة فوق البنفسجية (عادة بين 200–400 نانومتر) من قبل المركبات الكيميائية. كل مركب كيميائي له طيف امتصاص مميز يعتمد على تركيبته الجزيئية، مما يسمح بتحديده وقياس تركيزه. تُحضر العينة بحيث تكون مذابة في مذيب مناسب (مثل الماء أو الميثانول) ولا تحتوي على شوائب تعيق القياس. يتم تخفيف العينة إذا كانت التركيز مرتفعًا جدًا. توضع العينة في خلية قياس (Cuvette) مصنوعة من مادة تسمح بمرور الأشعة فوق البنفسجية (مثل الكوارتز). يتم إدخال الخلية في جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية ويمرر الجهاز شعاعًا من الضوء فوق البنفسجي عبر العينة، ويقيس كمية الضوء الممتص. يسجل الجهاز طيف الامتصاص، وهو رسم بياني يوضح كمية الضوء الممتص عند أطوال موجية مختلفة.

يتم تحديد الطول الموجي الأقصى للامتصاص(λmax) ، حيث يكون الامتصاص أعلى ما يمكن. يتم استخدام قانون بير–لامبرت (Beer–Lambert Law) لحساب تركيز المادة. تم تطبيق اختبارات مباشرة في نطاق الأشعة فوق البنفسجية أو تقنيات تستخدم مشتقات كيميائية مختلفة للعديد من أدوية السكري. تم اقتراح هذه الطرق بشكل رئيسي كبدائل بسيطة وغير مكلفة لتقنية الـ HPLC (الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء) لإجراء القياسات الكمية للمكونات الفعالة في المستحضرات الصيدلانية. تم إثبات أن بعض هذه الطرق تتمتع بانتقائية كافية للكشف عن الأدوية في المستحضرات الحاوية على أكثر من دواء أو في وجود نواتج التحلل.




**الشكل (2):** أقسام جهاز ال UV spectrophotometer

خطوات تحليل الروكسوليتينيب:

### 1.3.10. إعداد العينة:

المذيب المثالي: ميتانول أو خليط ماء/ميتانول(80:20) .

التركيز الأمثل: 5–20 ميكروغرام/مل (ضمن المدى الخطي).

### 2.3.10. المعالجة المبدئية:

للأقراص: سحقها ← استخلاص الدواء بالمذيب ← ترشيح.

للبلازما: إزالة البروتينات بحمض البيركلوريك أو الأسيتونيتريل.

### 3.3.10. معايرة الجهاز:

- ❖ تحضير محاليل قياسية: 1, 5, 10, 15, 20 ميكروغرام/مل.
- ❖ قياس امتصاصية كل تركيز عند الطول الموجي الأقصى($\lambda_{max}$) .
- ❖ مسح طيفي :(Scanning) بين 200–400 نانومتر.
- ❖ الذروتان الرئيسيتان لروكسوليتينيب: 237 نانومتر (الأكثر حساسية). 332 نانومتر (تستخدم عند وجود تداخلات).

| التركيز (ميكروغرام/مل) | الامتصاصية (Abs) |
|---|---|
| 1 | 0.12 |
| 5 | 0.58 |
| 10 | 1.15 |
| 15 | 1.72 |
| 20 | 2.30 |

## 4.2. طرق التحليل الكهروكيميائي:

تعتمد الطرق الكهروكيميائية على دراسة التفاعلات الكيميائية التي تتضمن انتقال الإلكترونات (تفاعلات الأكسدة والارجاع). يتم قياس التيار الكهربائي أو الجهد الناتج عن هذه التفاعلات لتحديد تركيز المادة المراد تحليلها. التفاعلات الكهروكيميائية تحدث عند السطح الفاصل بين القطب الكهربائي والمحلول.

المكونات الأساسية للتحليل الكهروكيميائي

- القطب الكهربائي:(Electrode)

قطب العمل (Working Electrode) حيث تحدث تفاعلات الأكسدة أو الاختزال.

قطب المرجع (Reference Electrode) يوفر جهدًا مرجعيًا ثابتًا.

قطب المساعد :(Counter Electrode) يكمل الدائرة الكهربائية.

- المحلول الكهربائي(Electrolyte) :

وسط موصل للكهرباء يحتوي على الأيونات التي تسمح بمرور التيار.

- جهاز القياس(Potentiostat/Galvanostat) :

جهاز يتحكم في الجهد أو التيار ويقيس الاستجابة الكهروكيميائية.

خطوات تحليل ال روكسوليتينيب:

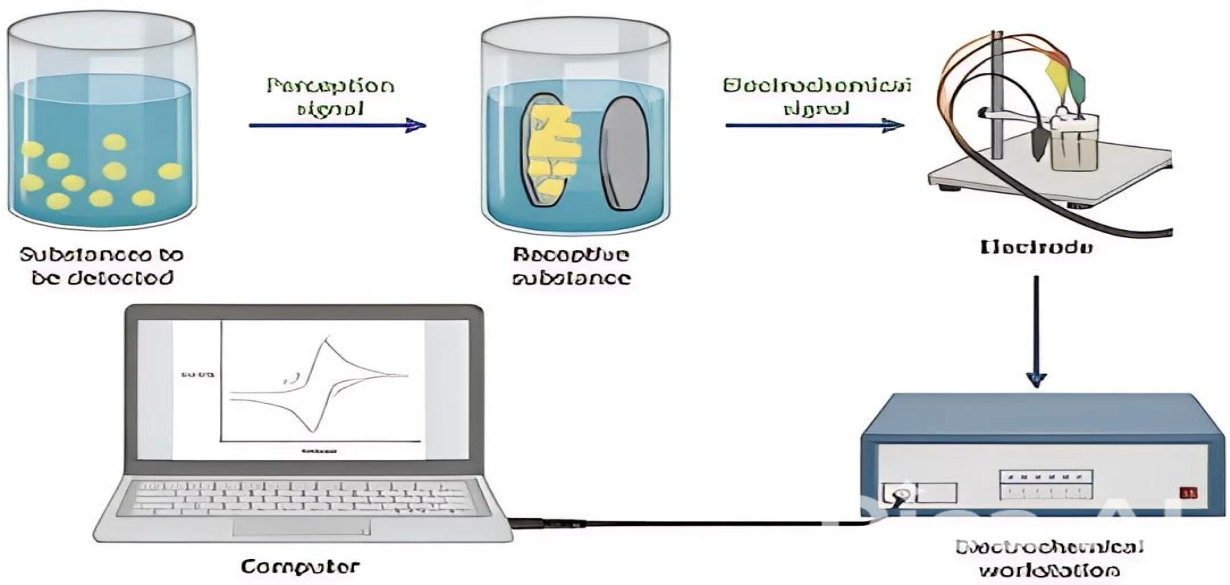
### 1.4.10. إنشاء الطور الثابت (Pseudostationary Phase)

يُضاف عامل فاعل على السطح – SDS دوديسيل كبريتات الصوديوم إلى محلول المنظم الكهربائي، عند تركيز أعلى من التركيز الحرج لتكوين المذيلات(CMC) ، حيث تتشكل مذيلات مشحونة (سالبة الشحنة).

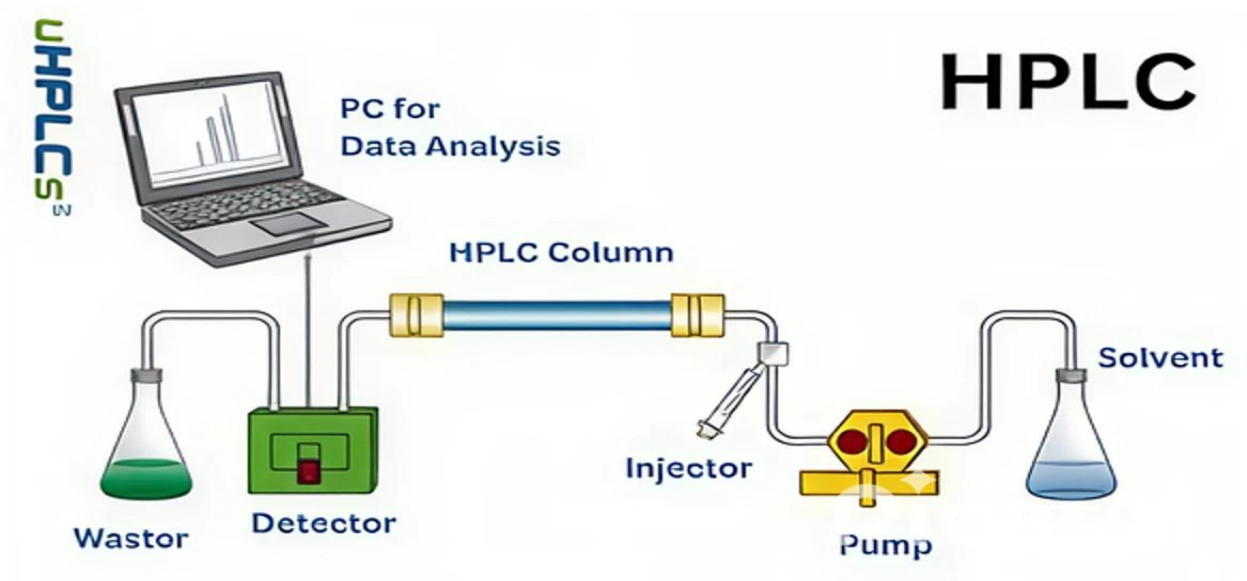
### 2.4.10. آلية فصل والكشف عن الروكسوليتينيب:

الروكسوليتينيب مركب متعادل الشحنة تقريبًا لذا هجرته الكهربائية ضعيفة. يدخل المركب في المذيلات عبر تفاعلات كارهة للماء (Hydrophobic Interactions) بسبب بنيته العطرية ويتوزع الدواء بين طورين

- الطور المذاب في المحلول (هجرة سريعة مع تدفق المحلول).
- الطور الممتز في المذيلات (هجرة بطيئة مع المذيلات المشحونة).
- عند تطبيق جهد كهربائي عالي (عادة 10–30Kv )، تتحرك المذيلات المشحونة (SDS) نحو القطب الموجب (بسبب شحنتها السالبة).
- الجزء المذاب في المحلول: ينتقل نحو الكاثود.
- الجزء الممتز في المذيلات: ينتقل مع المذيلات نحو الأنود (ببطء نسبيًا).
- يُكتشف الروكسوليتينيب عند نهاية الرحلان الشعري بواسطة كاشف الأشعة فوق البنفسجية (UV) عند طول موجة ~220–260 nm.




**الشكل (3):** شكل توضيحي لجهاز التحليل الكهروكيميائي.




**الشكل (4):** صورة توضيحية لجهاز ال HPLC

# الحالة السريرية:

## المعلومات الشخصية:

- الاسم: أ.س
- العمر: 32 سنة
- الجنس: ذكر.

## الشكوى الرئيسية:

- حكة شديدة تؤثر على النوم.
- طفح جلدي منتشر مع تقشر ونزف في مناطق الثنيات (الأكواع، الركبتين، الوجه).
- تاريخ من جفاف الجلد منذ الطفولة.

## التاريخ المرضي:

- تشخيص الإكزيما التأتبية في عمر 5 سنوات.
- فشل في الاستجابة للعلاجات التقليدية:

كورتيكوستيرويدات موضعية قوية

مثبطات الكالسينيورين

العلاج الضوئي (NB-UVB) لمدة 6 أشهر.

- تاريخ من الربو وحساسية الأنف (الثلاثي التأتبي).

### الفحص السريري:

- ❖ الوجه/العنق: حمامي، حطاطات، تخريش.
- ❖ الأطراف العلوية : تسلخات في ثنيات الجلد، جفاف شديد، بقع نزفية.
- ❖ الأطراف السفلية : آفات عديدة منتشرة، كما لوحظ زيادة في ثخانة الجلد.
- ❖ مؤشر SCORAD: 68 (إكزيما شديدة).

### الخطة العلاجية بمثبط JAK (Ruxolitinib):

- ❖ العلاج التحضيري (فحوص ما قبل العلاج): وظائف كبد، كلى، تعداد دم كامل، تحاليل فيروسات (التهاب كبدي B/C، جدري الماء).
- ❖ الجرعة: تم تطبيق طبقة رقيقة من Ruxolitinib مع مراعاة عدم تجاوز الجرعة 60/ أسبوع (الجرعة الموصى بها للإكزيما الشديدة).
- ❖ العلاج المكمل: استخدام الكريمات المرطبة بشكل متكرر.

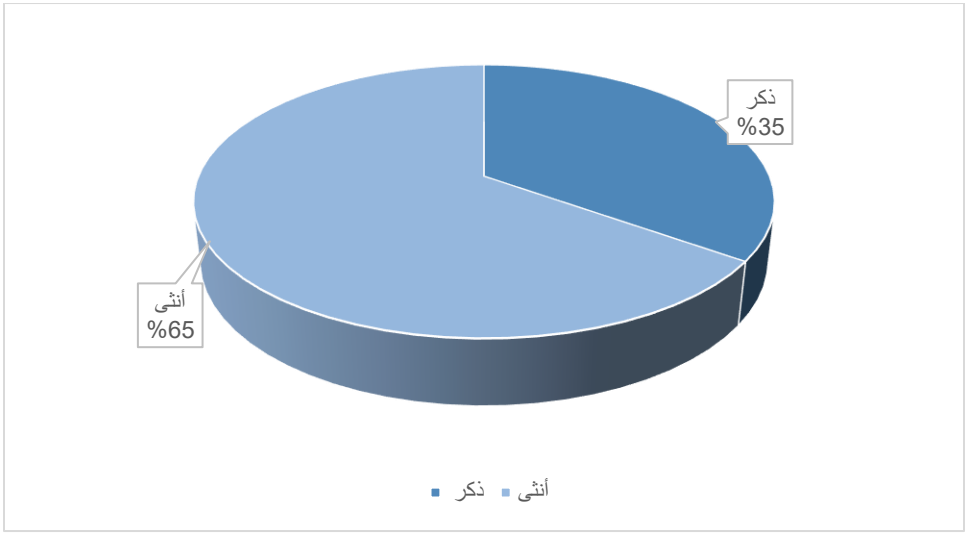
### الاستجابة للعلاج:

- ❖ الأسبوع الثاني: انخفاض الحكة بنسبة 60%، تحسن النوم.
- ❖ بعد مرور شهر: اختفاء النزف الجلدي، تقلص حجم الآفات بنسبة 70%.
- ❖ بعد مرور ثلاثة أشهر: تحسن بنسبة 78%، مؤشر SCORAD: 15.

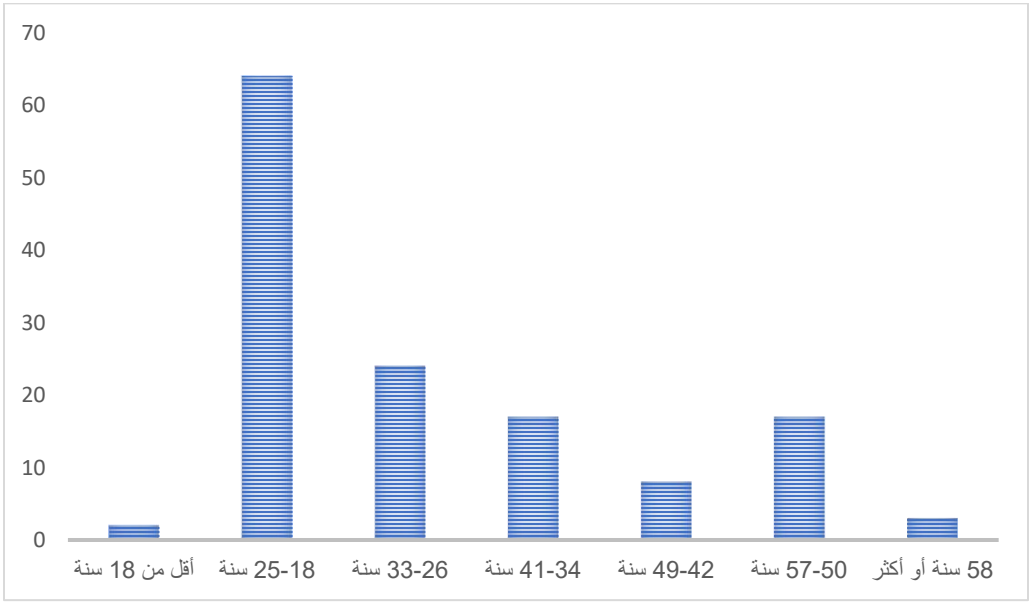
# الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى انتشار مرض الأكزيما التأتبية بالإضافة لمعرفة الأسباب المؤدية لحدوث هذا المرض، التظاهرات السريرية والأمراض المرتبطة، بالإضافة لطرق العلاج التقليدية ومثبطات اليانوس كيناز كعلاج مهم في هذا المرض، بلغ عدد المشاركين بالاستبيان 109 أشخاص وكانت النتائج كالتالي:

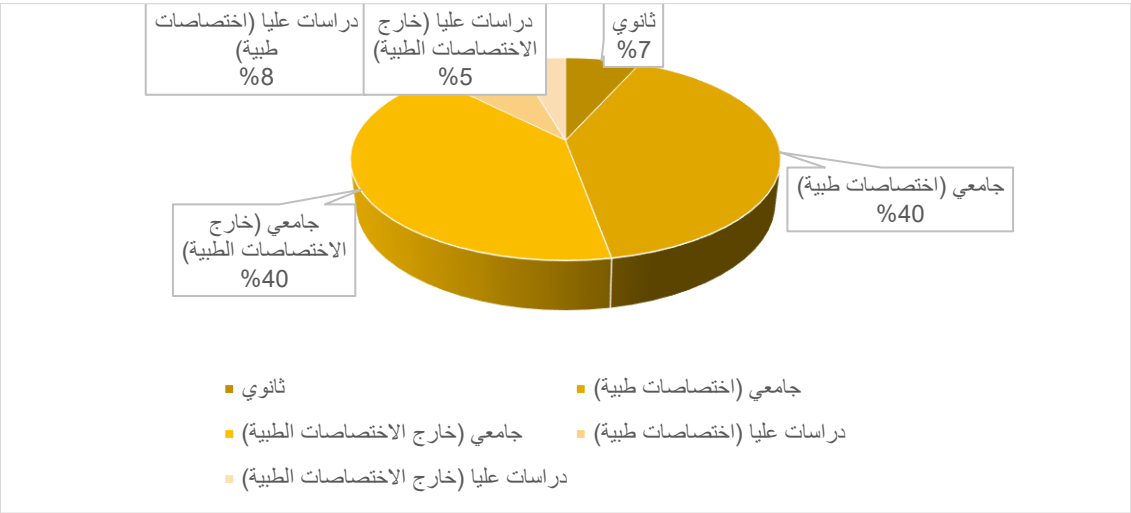
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



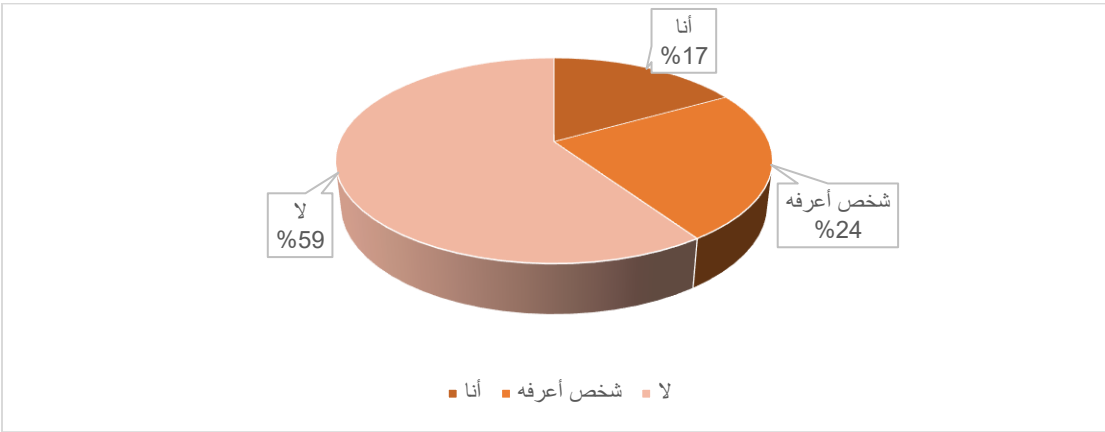

2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



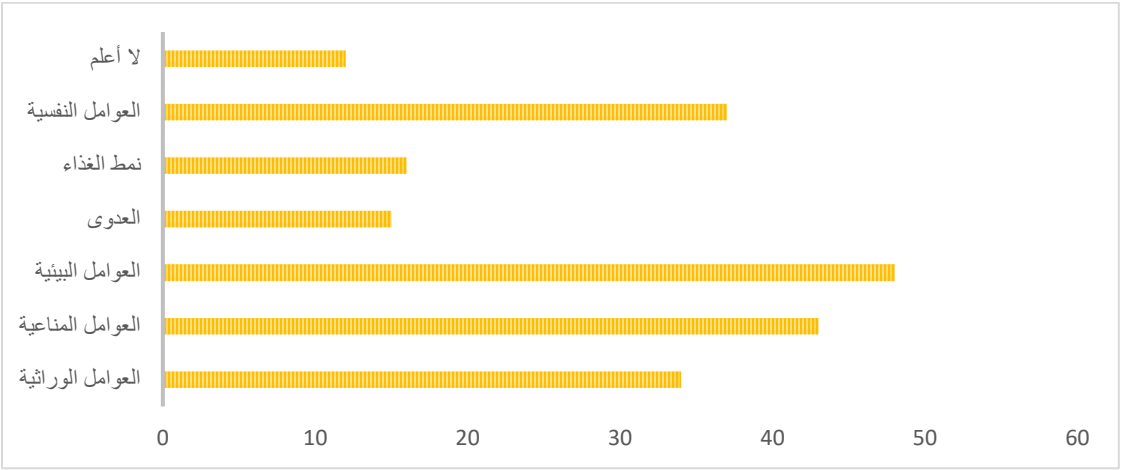
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



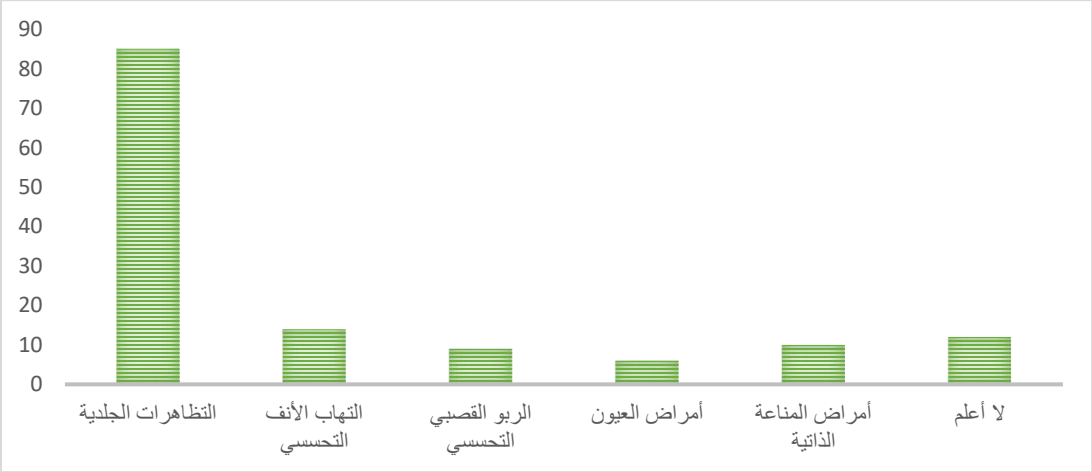

4. هل أصبت من قبل أو أحد الأشخاص المحيطين بك من مرض الأكزيما التأتبية؟



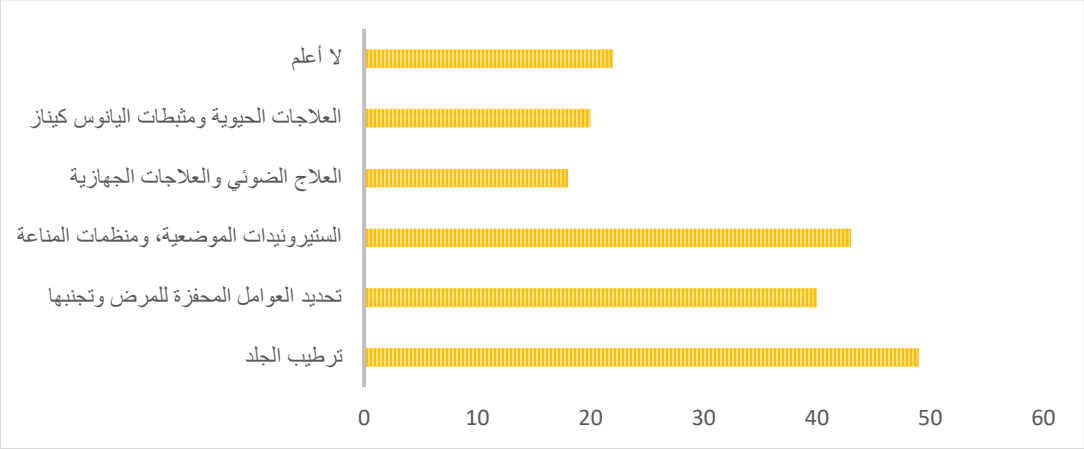

5. برأيك ما هي الأسباب المؤدية لحدوث الأكزيما التأتبية؟



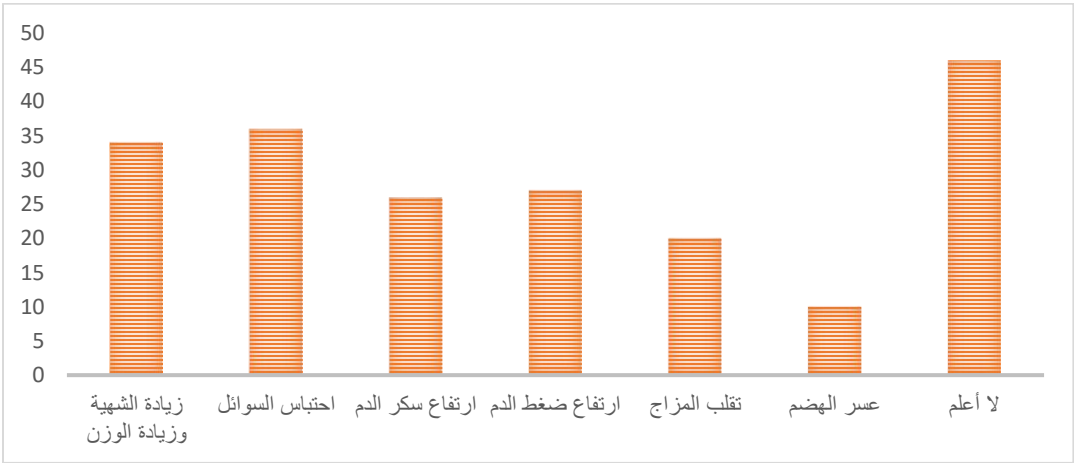
6. ما هي التظاهرات السريرية الناجمة عن الاكزيما التأتبية ؟



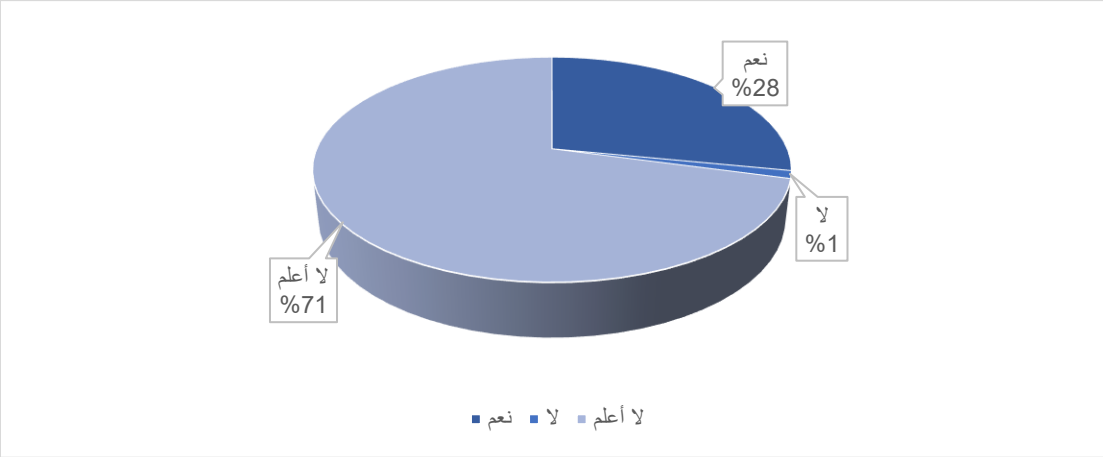

7. كيف يتم علاج الأكزيما التأتبية ؟



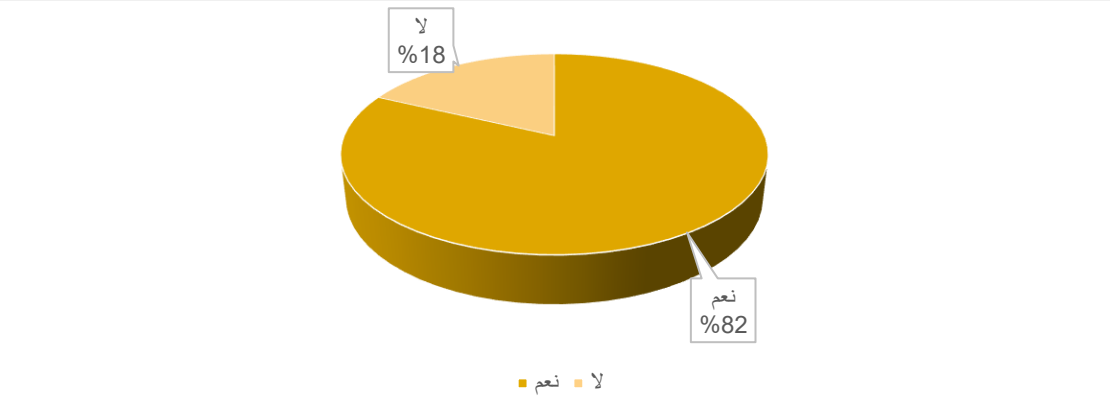

8. ما هي الآثار الجانبية الناجمة عن تناول الكورتيكوستيروئيدات ؟



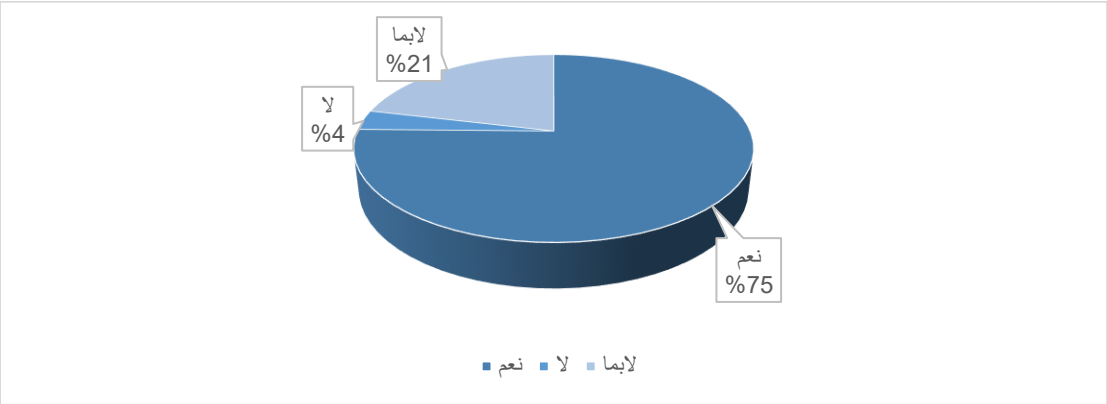
9. هل تعتقد أن استخدام مثبطات اليانوس كيناز فعال في علاج الأكزيما وسيجنب المريض الآثار الجانبية الناجمة عن العلاج بالكورتيكوستيروئيدات؟




10. هل تعتقد أن هناك حاجة لمزيد من المعلومات حول مثبطات اليانوس كيناز وطرق تحليلها؟




11. هل تعتقد أن الأبحاث التي تركز على طرق تحليل الأدوية يمكن أن تساعد في تحسين العلاجات الحالية وتطوير علاجات جديدة؟



# References


1. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin Immunol. (2018) 14:52. doi: 10.1186/s13223-018-0281-6
2. de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, Dennis J, McGovern A, Feeney C, et al. The epidemiology of eczema in children and adults in England: A population-based study using primary care data. Clin Exp Allergy. (2021) 51:471–82. doi: 10.1111/cea.13784
3. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. J Clin Cell Immunol. (2014) 5:2. doi: 10.4172/2155-9899.1000202
4. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. Allergy. (2013) 68:498–506. doi: 10.1111/all.12112
5. Sidbury R, Kodama S. Atopic dermatitis guidelines: Diagnosis, systemic therapy, and adjunctive care. Clin Dermatol. (2018) 36:648–52. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.008
6. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. Br J Dermatol. (1994) 131:406–16. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x
7. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. Immunol Allergy Clin North Am. (2015) 35:161–83. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.008
8. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? Clin Rev Allergy Immunol. (2016) 51:263–92. doi: 10.1007/s12016-015-8488-5
9. Urashima R, Mihara M. Cutaneous nerves in atopic dermatitis. A histological, immunohistochemical and electron microscopic study. Virchows Arch. (1998) 432:363–70. doi: 10.1007/s004280050179
10. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The eczema area and severity index-A practical guide. Dermatitis. (2022) 33:187–92. doi: 10.1097/DER.0000000000000895
11. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. J Allergy Clin Immunol. (2015) 136:1254–64. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.015
12. Thawer-Esmail F, Jakasa I, Todd G, Wen Y, Brown SJ, Kroboth K, et al. South African amaXhosa patients with atopic dermatitis have decreased levels of filaggrin breakdown products but no loss-of-function mutations in filaggrin. J Allergy Clin Immunol. (2014) 133:280–2.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.053
13. Hu Y, Liu S, Liu P, Mu Z, Zhang J. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. J Clin Lab Anal. (2020) 34:e23214. doi: 10.1002/jcla.23214
14. Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhajj M, Oakley AM. Anatomy, Skin (Integument). Treasure Island (FL: StatPearls Publishing (2022).
15. Fujii M. The Pathogenic and therapeutic implications of ceramide abnormalities in atopic dermatitis. Cells. (2021) 10. doi: 10.3390/cells10092386

16. Hata TR, Gallo RL. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. Semin Cutan Med Surg. (2008) 27:144–50. doi: 10.1016/j.sder.2008.04.002

17. Miller LS. Toll-like receptors in skin. Adv Dermatol. (2008) 24:71–87. doi: 10.1016/j.yadr.2008.09.004
18. Gomez de Agüero M, Vocanson M, Hacini-Rachinel F, Taillardet M, Sparwasser T, Kissenpfennig A, et al. Langerhans cells protect from allergic contact dermatitis in mice by tolerizing CD8(+) T cells and activating Foxp3(+) regulatory T cells. J Clin Invest. (2012) 122:1700–11. doi: 10.1172/JCI59725
19. Igyártó BZ, Kaplan DH. Antigen presentation by Langerhans cells. Curr Opin Immunol. (2013) 25:115–9. doi: 10.1016/j.coi.2012.11.007
20. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. Science. (2010) 327:656–61. doi: 10.1126/science.1178331
21. Hashimoto D, Chow A, Noizat C, Teo P, Beasley MB, Leboeuf M, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. Immunity. (2013) 38:792–804. doi: 10.1016/j.immuni.2013.04.004
22. Lin A, Loré K. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. Front Immunol. (2017) 8:1781. doi: 10.3389/fimmu.2017.01781
23. Galli SJ, Maurer M, Lantz CS. Mast cells as sentinels of innate immunity. Curr Opin Immunol. (1999) 11:53–9. doi: 10.1016/S0952-7915(99)80010-7
24. Weissler KA, Frischmeyer-Guerrerio PA. Genetic evidence for the role of transforming growth factor-β in atopic phenotypes. Curr Opin Immunol. (2019) 60:54–62. doi: 10.1016/j.coi.2019.05.002
25. Brillantes M, Beaulieu AM. Memory and memory-like NK cell responses to microbial pathogens. Front Cell Infect Microbiol. (2020) 10:102. doi: 10.3389/fcimb.2020.00102
26. Debes GF, McGettigan SE. Skin-associated B cells in health and inflammation. J Immunol. (2019) 202:1659–66. doi: 10.4049/jimmunol.1801211
27. Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. J Invest Dermatol. (1983) 80 Suppl:12s–6s. doi: 10.1111/1523-1747.ep12536743
28. Silverberg NB, Silverberg JI. Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? Cutis. (2015) 96:359–61.
29. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat Immunol. (2010) 11:373–84. doi: 10.1038/ni.1863
30. Manicassamy S, Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors. Semin Immunol. (2009) 21:185–93. doi: 10.1016/j.smim.2009.05.005
31. Lai Y, Gallo RL. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. Infect Disord Drug Targets. (2008) 8:144–55. doi: 10.2174/1871526510808030144
32. Danso MO, van Drongelen V, Mulder A, van Esch J, Scott H, van Smeden J, et al. TNF-α and Th2 cytokines induce atopic dermatitis-like features on epidermal differentiation proteins and stratum corneum lipids in human skin equivalents. J Invest Dermatol. (2014) 134:1941–50. doi: 10.1038/jid.2014.83
33. Zhang LJ, Guerrero-Juarez CF, Hata T, Bapat SP, Ramos R, Plikus MV, et al. Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive Staphylococcus aureus skin infection. Science. (2015) 347:67–71. doi: 10.1126/science.1260972

34. Flacher V, Bouschbacher M, Verronèse E, Massacrier C, Sisirak V, Berthier-Vergnes O, et al. Human Langerhans cells express a specific TLR profile and differentially respond to viruses and Gram-positive bacteria. J Immunol. (2006) 177:7959–67. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.7959
35. Niebuhr M, Lutat C, Sigel S, Werfel T. Impaired TLR-2 expression and TLR-2-mediated cytokine secretion in macrophages from patients with atopic dermatitis. Allergy. (2009) 64:1580–7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02050.x
36. Kuo IH, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. J Invest Dermatol. (2013) 133:988–98. doi: 10.1038/jid.2012.437
37. Ravn NH, Halling AS, Berkowitz AG, Rinnov MR, Silverberg JI, Egeberg A, et al. How does parental history of atopic disease predict the risk of atopic dermatitis in a child? A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. (2020) 145:1182–93. doi: 10.1016/j.jaci.2019.12.899
38. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. J Allergy Clin Immunol. (2010) 125:16–29.e1-11. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008
39. . Robinson M, Visscher M, Laruffa A, Wickett R. Natural moisturizing factors (NMF) in the stratum corneum (SC). I. Effects of lipid extraction and soaking. J Cosmet Sci. (2010) 61:13–22.
40. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet. (2006) 38:441–6. doi: 10.1038/ng1767
41. Bikle DD, Xie Z, Tu CL. Calcium regulation of keratinocyte differentiation. Expert Rev Endocrinol Metab. (2012) 7:461–72. doi: 10.1586/eem.12.34
42. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. J Cell Sci. (2009) 122:1285–94. doi: 10.1242/jcs.033969
43. Shaheen SO, Rutterford C, Zuccolo L, Ring SM, Davey Smith G, Holloway JW, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: a Mendelian randomization approach. J Allergy Clin Immunol. (2014) 133:225–32.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.051
44. Øien T, Schjelvaag A, Storrø O, Johnsen R, Simpson MR. Fish Consumption at One Year of Age Reduces the Risk of Eczema, Asthma and Wheeze at Six Years of Age. Nutrients. (2019) 11:9. doi: 10.3390/nu11091969
45. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true? Br J Dermatol. (2005) 152:202–16. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06436.x
46. Martorano LM, Grayson MH. Respiratory viral infections and atopic development: From possible mechanisms to advances in treatment. Eur J Immunol. (2018) 48:407–14. doi: 10.1002/eji.201747052
47. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. (2018) 10:354–62. doi: 10.4168/aair.2018.10.4.354
48. Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. Science. (2022) 376:940–5. doi: 10.1126/science.abo0693

49. Clausen ML, Agner T, Lilje B, Edslev SM, Johannesen TB, Andersen PS. Association of disease severity with skin microbiome and filaggrin gene mutations in adult atopic dermatitis. JAMA Dermatol. (2018) 154:293–300. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5440
50. Abeck D, Mempel M. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. Br J Dermatol. (1998) 139 Suppl 53:13–6. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.1390s3013.x
51. Hong SW, Kim MR, Lee EY, Kim JH, Kim YS, Jeon SG, et al. Extracellular vesicles derived from Staphylococcus aureus induce atopic dermatitis-like skin inflammation. Allergy. (2011) 66:351–9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02483.x
52. Fania L, Moretta G, Antonelli F, Scala E, Abeni D, Albanesi C, et al. Multiple Roles for Cytokines in Atopic Dermatitis: From Pathogenic Mediators to Endotype-Specific Biomarkers to Therapeutic Targets. (2022) 23:2684. doi: 10.3390/ijms23052684
53. Murai-Yamamura M, Garcet S, Yamamura K, Gonzalez J, Miura S, Li X, et al. T(H) 2 cytokines and Staphylococcus aureus cooperatively induce atopic dermatitis-like transcriptomes. Allergy. (2021) 76:3534–7. doi: 10.1111/all.15035
54. Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. Int J Cosmet Sci. (2006) 28:359–70. doi: 10.1111/j.1467-2494.2006.00344.x
55. Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. Acta Derm Venereol. (2013) 93:261–7. doi: 10.2340/00015555-1531
56. Oranges T, Dini V, Romanelli M. Skin physiology of the neonate and infant: clinical implications. Adv Wound Care (New Rochelle). (2015) 4:587–95. doi: 10.1089/wound.2015.0642
57. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. J Invest Dermatol. (2009) 129:1892–908. doi: 10.1038/jid.2009.133
58. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. J Am Acad Dermatol. (1989) 20:537–63. doi: 10.1016/S0190-9622(89)70063-3
59. Eberlein-König B, Przybilla B, Kühnl P, Pechak J, Gebefügi I, Kleinschmidt J, et al. Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. J Allergy Clin Immunol. (1998) 101:141–3. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70212-X
60. Navarini AA, French LE, Hofbauer GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. J Allergy Clin Immunol. (2011) 128:1128–30. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.009
61. Papapostolou N, Xepapadaki P, Gregoriou S, Makris M. Atopic dermatitis and food allergy: A complex interplay what we know and what we would like to learn. J Clin Med. (2022) 11:3–4. doi: 10.3390/jcm11144232
62. Ramírez-Marín HA, Singh AM, Ong PY, Silverberg JI. Food allergy testing in atopic dermatitis. JAAD Int. (2022) 9:50–6. doi: 10.1016/j.jdin.2022.08.004
63. Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. (2018) 10:207–15. doi: 10.4168/aair.2018.10.3.207
64. Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. Yonsei Med J. (2010) 51:808–22. doi: 10.3349/ymj.2010.51.6.808

65. Legat FJ. Itch in atopic dermatitis - what is new? Front Med (Lausanne). (2021) 8:644760. doi: 10.3389/fmed.2021.644760
66. Serrano, L.; Patel, K.R.; Silverberg, J.I. Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis. J. Am. Acad. Dermatol. 2019, 80, 905–912.
67. Carlsten, C.; Dimich-Ward, H.; Ferguson, A.; Watson, W.; Rousseau, R.; Dybuncio, A.; Becker, A.; Chan-Yeung, M. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: Natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2013, 110, 24–28.
68. Silverberg, J.I. Associations between atopic dermatitis and other disorders. F1000 Res. 2018, 7, 303.
69. Thestrup-Pedersen, K. Clinical aspects of atopic dermatitis. Clin. Exp. Dermatol. 2000, 25, 535–543.
70. Schneider, L.; Hanifin, J.; Boguniewicz, M.; Eichenfield, L.F.; Spergel, J.M.; Dakovic, R.; Paller, A.S. Study of the atopic march: Development of atopic comorbidities. Pediatr. Dermatol. 2016, 33, 388–398. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
71. Selene, K.; Bantz, Z.Z.; Tao, Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. J. Clin. Cell Immunol. 2014, 5, 202. [Google Scholar]
72. Wade, W.; Sandeep, K. Atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2011, 7, 1–7. [Google Scholar]
73. Weidinger, S.; Beck, L.A.; Bieber, T.; Kabashima, K.; Irvine, A.D. Atopic dermatitis. Nat. Rev. Dis. Primers 2018, 4, 1.
74. Izquierdo-Dominguez, A.; Jauregui, I.; Del Cuvillo, A.; Montoro, J.; Davila, I.; Sastre, J.; Bartra, J.; Ferrer, M.; Alobid, I.; Mullol, J.; et al. Allergy rhinitis: Similarities and differences between children and adults. Rhinology 2017, 55, 326–331.
75. Zaripova, T.N.; Antipova, I.I.; Reshetova, G.G. Features of the current of bronchial asthma in the presence of komorbidy allergic rhinitis. Ter. Arkh. 2019, 91, 46–50. [Google Scholar] [CrossRef]
76. Brinkman, L.; Raaijmakers, J.A.M.; Bruijnzeel-Koomen, K.A.F.M.; Koenderman, L.; Lammers, W.J. Bronchial and skin reactivity in asthmatic patients with and without atopic dermatitis. Eur. Respir. J. 1997, 10, 1033–1040.
77. Traidl, S.; Werfel, T. Atopic dermatitis and general medical comorbidities. Internist 2019, 60, 792–798.
78. Roduit, C.; Frei, R.; Loss, G.; Buchele, G.; Weber, J.; Depner, M.; Loeliger, S.; Dalphin, M.L.; Roponen, M.; Hyvärinen, A.; et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. J. Allergy Clin. Immunol. 2012, 130, 130–136.
79. Mastrorilli, C.; Caffarelli, C.; Hoffmann-Sommergruber, K. Food allergy and atopic dermatitis: Prediction, progression, and prevention. Pediatr. Allergy Immunol. 2017, 28, 831–840.
80. Nutten, S. Atopic dermatitis: Global epidemiology and risk factors. Ann. Nutr. Metab. 2015, 66, 8–16
81. Sacchetti, M.; Abicca, I.; Bruscolini, A.; Cavaliere, C.; Nebbioso, M.; Lambiase, A. Allergic conjunctivitis: Current concepts on pathogenesis and management. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 2018, 32, 49–60.

82. Aaron, M.D.; Jordan, M.T.; Wen-Qing, L.; Eunyoung, C.; Tricia, L.; Emma, G.Y.; Abrar, A.Q. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2. Allergy 2017, 72, 831–834.
83. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014;70:338-351.
84. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. Br J Dermatol 2017;177:1316-1321.
85. Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH, Shimizu H. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. J Invest Dermatol. 2009;129:682–689. doi: 10.1038/jid.2008.280.
86. Anderson PC, Dinulos JG. Are the new moisturizers more effective? Curr Opin Pediatr. 2009;21:486–490. doi: 10.1097/MOP.0b013e32832cfd3b.
87. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2014;71:116–132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
88. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB., Jr Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2012;92:455–461. doi: 10.2340/00015555-1360.
89. Lee JH, Jung KE, Lee YB, Kim JE, Kim HS, Lee KH, et al. Use of emollients in atopic dermatitis: a questionnaire survey study. Ann Dermatol. 2014;26:528–531. doi: 10.5021/ad.2014.26.4.528.
90. Boguniewicz M, Nicol N, Kelsay K, Leung DY. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis. Semin Cutan Med Surg. 2008;27:115–127. doi: 10.1016/j.sder.2008.05.001.
91. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. Allergy. 2001;56(Suppl 67):75–77. doi: 10.1111/j.1398-9995.2001.00922.x.
92. NIAID-Sponsored Expert Panel. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:S1–S58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
93. Howe, W. Search—UpToDate. Atopic Dermatitis (Eczema): Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Diagnosis. Available online: https://www.uptodate.com/contents/atopic-dermatitis-eczema-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis (accessed on 15 January 2023).
94. Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB Fluticasone Pediatrics Safety Study Group. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. J Am Acad Dermatol. 2002;46:387–393. doi: 10.1067/mjd.2002.118337.
95. Arkwright PD, Motala C, Subramanian H, Spergel J, Schneider LC, Wollenberg A, et al. Management of difficult-to-treat atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:142–151. doi: 10.1016/j.jaip.2012.09.002.

96. Azathioprine. Available online: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3823/smpc#gref (accessed on 26 November 2022).
97. Abrocitinib. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cibinqo (accessed on 26 November 2022).
98. Baricitinib. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant (accessed on 26 November 2022).
99. Upadacinib. Available online: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq (accessed on 27 November 2022).
100. Kojanova, M.; Tanczosova, M.; Strosova, D.; Cetkovska, P.; Fialova, J.; Dolezal, T.; Machovcova, A.; Gkalpakiotis, S. BIOREP Study Group. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis: Real-world data from the Czech Republic BIOREP registry. J. Dermatol. Treat. 2022, 33, 2578–2586. [Google Scholar] [CrossRef]
101. Wollenberg, A.; Barbarot, S.; Bieber, T.; Christen-Zaech, S.; Deleuran, M.; Fink-Wagner, A.; Gieler, U.; Girolomoni, G.; Lau, S.; Muraro, A.; et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018, 32, 657–682.
102. Lauffer, F.; Biedermann, T. Einschätzungen zur Therapie der moderaten bis schweren atopischen dermatitis mit januskinaseinhibitoren [Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis-evaluation of current data and practical experience]. Dermatologie 2022, 73, 520–528.
103. Ferrari, M.; Donadu, M.G.; Biondi, G.; Saderi, L.; Sucato, F.; Montesu, M.A.; Ruggiu, P.; Merella, P.; Chessa, C.; Sias, A.; et al. Dupilumab: Direct cost and clinical evaluation in patients with atopic dermatitis. Dermatol. Res. Pract. 2023, 2023, 4592087.
104. Rogner, D.; Biedermann, T.; Lauffer, F. Treatment of atopic dermatitis with baricitinib: First real-life experience. Acta Derm. Venereol. 2022, 102, 00677.
105. Simpson, E.L.; Lacour, J.P.; Spelman, L.; Galimberti, R.; Eichenfield, L.F.; Bissonnette, R.; King, B.A.; Thyssen, J.P.; Silverberg, J.I.; Bieber, T.; et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: Results from two randomized monotherapy phase III trials. Br. J. Dermatol. 2020, 183, 242–255.
106. Gargiulo, L.; Ibba, L.; Cortese, A.; Avagliano, J.; Valenti, M.; Costanzo, A.; Narcisi, A. Real-Life Effectiveness and Safety of Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Single-Center 16-Week Study. Dermatol. Ther. 2023, 13, 651–660
107. Guttman-Yassky, E.; Thaçi, D.; Pangan, A.L.; Hong, H.C.; Papp, K.A.; Reich, K.; Beck, L.A.; Mohamed, M.F.; Othman, A.A.; Anderson, J.K.; et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2020, 145, 877–884.
108.