الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

دراسة مقارنة بين العلاج النبضي الفموي بالايتراكونازول مع العلاج النبضي الفموي بالتربينافين في علاج فطار الأظافر

An open randomized comparative study of oral itraconazole pulse and terbinafine pulse in the treatment of onychomycosis

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا(الماجستير)
في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

برئاسة وإشراف
أ.م.د.فايزالدغلاوي

إعداد
د.ميس علي وريده

العام الدراسي2014-2015

كلمة شكر

أتوجه بالشكر والامتنان إلى أساتذتي الكرام أعضاء الهيئة التدريسية لكم مني كل احترام وإجلال .....

أخص بالشكر الدكتور فايز الدغلاوي الذي تكرم علي بالإشراف على هذه الدراسة فكان خير معين ونبعا للعلم ننهل منه دوما" .....

إهداء خاص

إلى والدي و والدتي الغاليين....الذين لطالما وثقا بخياراتي في الحياة ...فكانا المشجعين لي وبفضلهما لحقت حلمي بنيل الماجستير في جامعة دمشق فكانت بداية جديدة على المستوى العلمي والشخصي...

إلى رفيق الدرب...الذي أعطاني القوة لاجتياز الصعوبات التي واجهتني ...وتحمل معي الأعباء وشاركني فرحة النجاح...فكنا معا كما تعاهدنا بالسراء والضراء....إلى زوجي متوج....

إلى أخوتي الذين واكبوني خلال فترة الدراسة وقدموا لي الدعم وأحاطوني مع أطفالي بالمحبة والعناية فكانوا خير سند لي ولعائلتي ....

إلى أميرتي الغالية حلا....إلى عصفوري الصغير مناف.....على الرغم من عمركما الغض....فقد تحملتما انشغالي عنكما بعض الوقت ...أحبكما كثيرا....

الفهرس	
القسم النظري	
التعريف	6
الحدوث	6
الإمراض والأسباب	7
العوامل الممرضة	7
العوامل المؤهبة	12
أنواع الفطور الممرضة للأظافر	12
التظاهرات السريرية	20
التشخيص التفريقي	29
الاستقصاءات المخبرية	32
العلاج والتدبير	34
القسم العملي	
مبررات البحث	43
الطرائق والمواد المستخدمة	44
توزع الاصابة حسب الجنس	48
الدراسة المخبرية	49
الدراسة السريرية	52
الدراسة العلاجية	55
الدراسةالاحصائية	58
مناقشة النتائج	60
المقارنة مع الدراسات العالمية	62
التوصيات	66
المراجع	67

فطارالأظافر ONYCHOMYCOSIS

التعريف:[3][2][1]

فطار الأظافر يعني إصابة الأظافر بالفطور متضمنا أي جزء من مكوناته خاصة ماتحت الظفر، الصفيحة الظفرية، السريرالظفري، أوالطيات الظفرية.

عندما يصاب الظفريتثخن تدريجيا ويصبح هشا" ومفرط التصنع، كما يتبدل لونه وتتجمع الأنقاض المتقرنة تحته، وقد يصبح كالطباشيرمع زوال أجزاء منه.

وتختلف المتعضيات المسؤولة عن ذلك، فهي فطور جلدية أو غير جلدية (فطورعفنة) أو خمائر،مما يؤدي لاختلاف في التصنيف السريري لفطارات الأظافر.

المترادفات:

TINEA UNGIUM

ONYCHOMYCOSIS

TINEA OF THE NAIL

الحدوث :[4]

تعتبر إصابة الأظافر الفطرية من أكثر اضطرابات الظفر انتشارا"، وتمثل نسبة تتراوح بين(18%-40%)من اعتلالات الظفر المتنوعة، و30%من مجمل فطارات الجلد،وحوالي1،5%من المرضى الجدد المراجعين لمراكز الأمراض الجلدية يعانون من فطارات الأظافر.

إن فطارالأظافر مرض مزمن قابل للعدوى ويكاد يقتصرعلى البالغين(40-60)سنة بنسبة متساوية بين الجنسين، المستودع هو الإنسان وفترة الحضانة غير معروفة.

أما طريقة الانتقال فتتم غالبا بالتماس المباشر أو بوجود عوامل مؤهبة كالرضوض الظفرية مثلا.كما يتوقع وجود دور للأحذية الضيقة ولو جزئيا" في النسبة المرتفعة لإصابة الأطراف السفلية.

الإمراض والأسباب:[6][5]

يعتبر الظفر مكانا" غير مضياف، جاف، غير قابل للهضم وقليل التغذية، إلا ان ما يدفع الفطور لغزوه هو بعد الصفيحة الظفرية وخاصة" الحافة البعيدة عن العوامل الدفاعية.

أما ما تبقى من مكونات الظفر، وبالرغم من قربها من المكونات الحية، فإنها تصاب بالفطور أيضا، فالرطوبة العالية والكيراتين اللين الذي يميز السريروالطيات الظفرية، وسهولة هضم الكيراتين، تسمح للفطور بغزو تلك المناطق.

إن التباين بين أظافر القدم واليد يعود إلى اختلاف الظروف المناخية وخاصة ارتداء الأحذية التي تبقي الأباخس دافئة ورطبة ،وبالتالي بقاؤها أقل قساوة من أظافر اليدين، كما أنها معرضة للرضوض والأمراض الوعائية أكثرمن اليدين،مما يؤثر على كيميائية الكيراتين كما يعتقد،وبالتالي سهولة تخربة.

إن العوامل المختلفة المتوافرة جعلت الغزو الفطري والنمو والاستعمار لجزء من الظفر دون بقيته ،أو لظفر خاص دون آخر،متباينا"،كما أن الشكل السريري الذي سيأخذه الفطر أثناء نمو الظفر مختلف أيضا.

العوامل الممرضة[7]

توجد ثلاث زمر من الفطور تسبب الإصابة الظفرية وهي :الفطور الجلدية (DERMATOPHYTON)،والخمائر(YEASTS)،والفطور العفنة(MOLDS)،ولكل منها متطلبات خاصة للنمو،وعوامل مختلفة عن بعضها البعض،وضمن كل مجموعة من المجموعات السابقة،توجد فطور خاصة تتطلب عوامل أكثرأوأقل من غيرها لتنمو.

- **الفطور الجلدية:**[7][6]

تحدث غالبا عند الكبار وبشكل متساو لدى الجنسين،وبنسبة80%لأظافر القدمين وخاصة الأبخس الكبير،ونسبة 20%لأظافر اليدين،والسبب الأكثر انتشارا هو التلوث غير المباشر بوجود عوامل متعدده منها الدفء والرطوبة والأحذية المطاطية ،وأمراض الأوعية المحيطية إن وجدت.

كما يلعب الجهاز المناعي دورا هاما في الإمراضية،خاصة في الآفات الفطرية السطحية المزمنة والشديدة والمعاودة سواء كان الخلل بدئيا أو مكتسبا بالمناعة المتواسطة بالخلايا.

تم عزل نوعين من الفطور الجلدية بكافة الأبحاث ،وهي الشعروية الحمراء (T.rubrum) والشعروية الذقنية (T.mentagrophytes) وخاصة الفوتية (INTERDIGITALE) .

تشكل الحمراء أربعة أضعاف الذقنية،وتعتبر أكثر تطفلا منها،وقد تصيب أظافر اليدين والقدمين،وتنتشر بسرعة عادة لتصيب مناطق أخرى من الجسم.

أما الشعروية الفوتية فتصيب عادة الأباخس والجلد المجاور، ونادرا ماتنتشر لأماكن أخرى ويندر وجودها في أظافر اليدين، لكن بعض الظروف المناخية الشديدة المتوفرة باليدين تجعلها مكانا ملائما لنموها.

تشبه الشعروية الفوتية الفطور العفنة من حيث قدرتها على تشكيل مستعمرات في الكيراتين شديد القساوة أما الفطور الجلدية،فيغزو معظمها الطبقات المتوسطة والبطنية لصفيحة الظفر ملاصقة لسريره،حيث الكيراتين الطري والقريب من الخلايا الحية.

ومن الفطورالجلدية أيضا" والأكثر ندره البشروية الندفية، والبويغاء والشعروية السودانية والشونلاتية والمتراكزه والبنفسجية في أماكن استيطانها ،وأيضا الشعروية الجازة.

لاتملك الفطور الجلدية القدرة على التعايش كما الفطورالعفنة وغيرها فهي غير قادرة على تشكيل وانتاج غبيرات وأبواغ في النسج الحية كما هو الحال في المزارع وتماما كما هو الحال بالجلد، تنمو هذه الفطور لتخترق الكيراتين اللين الملتصق بالنسج الحية أسفله بدون تشكل غبيرات.

- **الفطور العفنة [8]**

لوحظت خلال السنوات االماضية عدة نماذج من الإنتانات بفطور لم يكن متوقعا في السابق أنها ممرضة للحيوان أو الإنسان ومع ذلك قبلت إمراضية مثل هذه الفطور غير الجلدية الشائعة من قبل أطباء الجلدية

ويوجد قائمة بالفطور العفنة التي يمكن أن تستعمر الأظافر بشكل فعال وتهاجم عادة الكيراتين اللامتبدل ولا سيما الأبخس الكبير عند المتقدمين في السن وتتضمن مايلي من الأكثر إلى الأقل حدوثا:

- Scopulariopsis brevicalis

وهو الأكثر شيوعا و لا يهاجم الجلد وله أبواغ بنية اللون تلون الظفر باللون البرتقالي وتظهر بالفحص المباشر بمحلولKOH لكنه نادرا ما يسبب اضطرابا سريريا واضحا في الظفر.

Hedersonula Toruloidea

ويسلك هذا النوع سلوكا مشابها للفطور الجلدية ويشكل مستعمرات في الأظافر كما هو في الجلد (الراحتين.الاخمصين.والجلد الاجرد)وهو أصلا عامل نباتي يصيب الأشجار بشكل واسع ويتواجد بوفرة في التربة و الخضراوات الفاسدة وله أهمية استيطانية حيث يتمركز في المناطق المدارية وتحت المدارية.

و كانت أول حادثة سجلت إمكانية إصابته لأظافر و جلد الإنسان في عام 1970 لدى مرضى معظمهم مهاجرون من غينيا و الباكستان والهند إلى بريطانيا حيث شخصت هناك.

- Aspergillus
- Alternaria tenius

و سجل عام 1967 وهو يستعمر الأباخس المتراكبة بشدة فقط.حيث تبقى رطبة دوما".

- Scytalidum hyalinum

وهي مقاومة للغريزوفولفين والميكونازول.

- Fusarium oxyspoum

وقد تصاب الأظافر بفطر جلدي أولا ثم تصاب ثانويا بمثل هذه الفطور المعايشة . وتختلف هذه الفطور عن الفطور الجلدية و بعدة نقاط هي :

1-جميع هذه الفطور غير حالة للقرنين :فهي تعتمد في حياتها على الملاط غير القرني بين الخلايا وعلى تغير خواص القرنين ولو بشكل جزئي وذلك بوجود أمراض جلدية غير فطرية قد تصيب الأظافرأو عند المتقدمين في السن حيث تكون أظافرهم قد تأثرت بتبدلات الشيخوخة.

إن غالبية هذه الفطور تعتبر غازية بشكل ثانوي ولا تتطفل بشكل بدئي مطلقا.

2-توجد نقطة خلاف أخرى عن الفطور الجلدية فيما يتعلق بعملية التعايش والتكيف :إن تشكل الأبواغ و الغبيرات بالطور الطفيلي مثبط عند الإصابة بالفطور الجلدية

فلا تشاهد بالفحص المباشر على حين أن بعض الفطور العفنة ومعظم الرشاشيات قادرة على التبوغ في الحياة ويمكن مشاهدة أبواغها بالفحص المباشر وهذا يؤكد أن الفطور العفنة تنمو كمتعايش حقيقي في الظفر أحيانا أخرى لا تستطيع التبوغ او تكون قابليتها للتكيف مع الطور الطفيلي منخفضة.

3-تتوضع الفطور العفنة في الطبقات الخارجية من الصفيحة الظفرية معاكسة للجلدية وبذلك فهي تضطر لمقاومة أقسى الدرجات من الجوع والجفاف لكنها تبتعد بذلك عن النسج الحية.

ولكنها تتفق مع الفطور الجلدية بكونها أكثر حدوثا في الأباخس لكن قد تصاب أظافر اليدين بنفس الفطور العفنة التي قد تتطفل على المزارع الفطرية عند المتعاملين مع مثل هذه الزروع ويشكل الشباب غالبية المرضى وعادة يصاب ظفر واحد من أظافر اليدين ويترافق مع قصة رض سابقة أما الأباخس فليس من النادر إصابة عدة أظافر أو حتى جميعها ويمكن تعليل ذلك بملاحظة ان كل الأباخس محاطة بظروف واحدة ومحمية بلباس القدم وان وجود مرض جلدي لا علاقة له بالفطور يفسح المجال لإصابة كل الأظافر.

يمكن جمع عوامل الخطورة لفطارة الاظافر بمايلي :

- الداء السكري.
- تصلب الشرايين المسد.
- نقص التروية.
- داء برجر.
- التهاب الوريد الخثري.
- الاعتلال العصبي المحيطي.
- التصلب العديد.
- قصور الدرق.
- المعالجة بمانعات التخثر.
- سوء التغذية والامتصاص.
- السرطان.
- الامراض الصدرية الحاصرة المزمنة.
- الامراض الكلوية المزمنة.
- تبولن الدم.
- الوذمة.
- الجذام.
- قصور القلب الاحتقاني.

- ارتفاع التوتر الشرياني.
- السفلس العصبي.
- الاضطرابات الوراثية والعقلية.
- المرضى بعد الجراحة وبعد الرضوض و الاذيات

- **الخمائر :Yeasts**[9]

يختلف تعامل الخمائر مع البيئة عن الفطور العفنة والجلدية كما ويختلف كل نوع عن غيره من الأنواع الخمائرية أيضا لكن اغلبها يظهر بالفحص المباشر للبرادة .

تنمو الخمائر في نسج الظفر كفطر متعايش بشدة وبدون أية أذية وتكون المبيضات البيض ومبيضاتparapsilosis فقط ممرضين قويين للأظافر وهما الأكثر تواجدا وتعتبر الأولى عامل فعال يستطيع أن يستعمر الظفر السليم ويحل القرنين حيث عزلت في أكثر من 70% من الحالات ،اما الثانية وبقية الخمائر فهي غير ذلك.

على خلاف الفطور العفنة التي تصيب الظفر المتخرب فان المبيضات البيض تتلو الاصابة بالتهاب ما حول الظفر المزمن فقط مؤدية لتشوه بالظفر نتيجة إصابة السرير الظفري والطية الظفرية وتشكل مستودع للتلقيح المتكرر بالخمائر التي تغزو الظفر بشكليها الخميري والافطوري.

في حال وجود التهاب ما حول الظفر تحدث الإصابة أكثر بأظافر اليدين في حين تصبح أكثر حدوثا بالاباخس عندما لا تترافق الإصابة الظفرية مع التهاب ما حول الظفر سواء بالمبيضات البيض او مبيضات parapsilosisوفي هذه الحالة تعتبر العوامل الممرضة اضعف من المبيضات البيض لانها فضلت الظروف الواقية والحامية نسبيا لأظافر القدمين بالنسبة لأظافر اليدين الاكثر قساوة وشدة وهي لذلك تشكل افطورة في الزجاج بسرعة بينما نادرا ما تفعل ذلك في الحياة ،اما الجلد المجاور والسليم عادة فهو يخدم كمخزن للانتان.

العوامل المؤهبة للإصابة بفطار الأظافر:[12][11][10]

- العوامل الموضعية: ومنها:
  - ✓ التخريب المتكرر للجليدة عند طلاء الأظافر أوعند استئصالها أصلا من سريرها بالمواد الكيميائية .
  - ✓ استخدام المنظفات و الرطوبة المستمرة.
  - ✓ فرط التعرق.
  - ✓ الشرث.
  - ✓ انحلال الظفر الصدفي.
- الأمراض العامة المؤهبة:ومنها:
  - ✓ السكري
  - ✓ قصور جارات الدرق
  - ✓ داء اديسون
  - ✓ اضطراب الغدة الدرقية
  - ✓ سوء التغذية
  - ✓ سوء الامتصاص
  - ✓ الابيضاض
  - ✓ ادواء فقد المحبيات
  - ✓ الاورام الخبيثة
  - ✓ بعد العمليات الجراحية.
- تناول ادوية معينة :
  - ✓ الستيروئيدات
  - ✓ مثبطات المناعة
  - ✓ الصادات كلها تزيد الإصابة ليس فقط الجلدية وإنما الجهازية أيضا.

وعندما تضطرب العلاقة بين الثوي والطفيلي وخاصة التغيرات المناعية يمكن للطفيلي عندها ان يجتاز الظفر مباشرة وبشكل بدئي .

الانماط الزرعية للفطور الممرضة للأظافر:[13]

<u>الفطور المعايشة او العفنة:</u>

إن معرفة هذه الأنواع وتحديدها أمر مهم لأنه ربما يختلط بعضها بالفطور الممرضة، وأحيانا وبتأثير ظروف خاصة يمكن أن تسبب مرضا" واضحا" ويحتمل حدوث هذه الحالات عند أشخاص مع علاج طويل الأمد بالصادات أو بمثبطات المناعة أوعند المرضى السكريين أوعند المصابين بنقص المناعة وفي الأظافر خاصة تعتبر عاملا" مهما للأظافر المصابة أصلا.

تنمو الفطور العفنة بسرعة في درجة حرارة الغرفة وعلى وسط سابورو آغار دكستروز وتتكاثر بالتبوغ بوفرة وتكون مصطبغة عادة.فالكاروتينات تحتوي عليها بعض انواع ال ،Mucorملون الستيرومايستين تحتوي عليه بعض انواع المكنسيات.

وتختلف بهذه العناصر أيضا عن الفطور الممرضة التي تنمو ببطء بدرجة حرارة الغرفة أو بدرجة 37 درجة مئوية و ربما تحتاج لأوساط خاصة للتبوغ والتي لا يشكل فيها التصبغ تباينا" ملموسا" لكننا لا نستطيع الاعتماد على سرعة النمو وشكل المستعمرة لتفريق الفطور المعايشة عن الممرضة ويجب فحص كل الفطور المعزولة من العينات بالعين المجردة و بالمجهر.

ومن أكثر الفطور العفنة شيوعا و تطفلا على الأظافر نذكر:

- الرشاشياتAspergillus :

للرشاشيات انواع مختلفة وتعتبر بعض أنواعها انتهازية وتهاجم مناطق متعددة عند الأشخاص ذوي المناعة المنخفضة وعند متناولي الستيروئيدات أو الصادات أو مثبطات المناعة لفترة طويلة.

تنتشر الرشاشيات في البيئة بشكل واسع وتوجد بشكل معايش في الزروع عادة.

سرعة النمو :تنمو بسرعة خلال ثلاثة أيام وتنمو بعض الأنواع ببطء .

شكل المستعمرة :يكون السطح ابيضا" في البداية ثم تبدو ظلال صفراء خفيفة أو خضراء أو بنية او سوداء تختلف باختلاف الأنواع والسطح مخملي أو قطني أما الأسفل فهو أبيض ذهبي أو بني.

الشكل المجهري:خيوط محجبة مع حامل غبيرات غير متفرع ينشأ من خلايا قدمية خاصة. يتضخم هذا الحامل في القمة مشكلا حويصلا مدورا وتغطي هذه الحويصلات بشكل كامل او جزئي بسلاسل من الغبيرات الصغيرة المدورة و الخشنة احيانا

- المكنسيات:

سرعة النمو : تنمو بسرعة خلال أربعة أيام.

شكل المستعمرة:يكون السطح ابيضا" في البداية ثم يصبح خشنا مثل البودرة اخضر مزرق مع حواف بيضاء إما أسفل المستعمرة فهو أبيض.

الشكل المجهري:خيوط محجبة مع حامل غبيرات متفرع او غير متفرع لها فروع ثانوية و تتركب الغبيرات في خطوط مثل الأشعة معطية في النهاية مظهر المشط أو الفرشاة.

- Scopulariopsis:

وهو فطر معايش شائع يترافق عادة بإنتان في الظفر ونادرا بآفات حبيبومية عميقة.

سرعة النمو:ينمو بسرعة خلال خمسة أيام.

شكل المستعمرة: يكون السطح ابيضا في البداية واجردا.يصبح فيما بعد خشنا مثل البودرة.بني فاتح مع محيط اسمر فاتح أما الأسفل فهو اسمر مع مركز مائل للبني.

الشكل المجهري:خيوط محجبة تشبه المكنسيات لكن لها حامل أبواغ مشابه أحيانا أو اقصر قليلا .

- Cephalosporium:

سرعة النمو:ينمو بسرعة خلال خمسة أيام.

شكل المستعمرة:تكون في البداية مصمتة وتصبح خيوطها قطنية بيضاء وربما تكون رمادية أو حمراء أما الأسفل فيكون إما بلا لون أو اصفر شاحب أو زهري.

الشكل المجهري: خيوط محجبة مستقيمة وحامل غبيرات غير متفرع .

الغبيرات بيضوية عادة ووحيدة الخلية لكنها أحيانا مقسمة إلى خليتين آو أكثر و تجتمع الغبيرات مشكلة تجمعات في قمة حامل الأبواغ.

- Fusarium:

سرعة النمو:تنمو بسرعة خلال أربعة أيام.

شكل المستعمرة:تكون المستعمرة بيضاء قطنية في البداية وتنقلب بسرعة إلى لون زهري أو بنفسجي بالمركز مع محيط فاتح.

وتبقى بعض العينات بيضاء او تصبح سمراء إما بالأسفل فيكون لونه فاتحا.

الشكل المجهري:خيوط محجبة مع نمطين للتبوغ.

- نمط منجلي الشكل كبير مقسم بحجب متعددة مع حامل أبواغ متفرع أو غير متفرع.

- نمط ذو حامل أبواغ قصير وبسيط يحمل غبيرات بيضوية ذات خلية واحدة أو متعددة.

- Cladosporium Carionii:

الفحص المباشر:تشاهد خيوط محجبة قطرها 3.5 – 5 ميكرومتر مع أبواغ متدثرة كروية أو بيضوية ذات جدر ثخينة تتوضع بشكل سلاسل.

المزرعة: تنمو المزرعة ببطء بلون رمادي أو زيتي مشكلة طيات وثنيات غير منتظمة أما حاملات الأبواغ القمية فتبدو بنية اللون ذات حواجز مع سلاسل متفرعة من الأبواغ أو الغبيرات الوحيدة الخلية وتتميز بكونها ناعمة الجدار إهليليجية أو بيضوية الشكل.

- Endersonula Torouloidea

الفحص المباشر يبدي خيوطا" محجبة متفرعة.بنية اللون أو زيتية ويشكل بعضها غبيرات مفصلية.

المزرعة:تنمو المزرعة بسرعة وتصل لقطر 75-77 ملم بدرجة حرارة 25 مئوية و تصل الى 53-55 ملم بدرجة حرارة 37 درجة مئوية بعد ثلاثة أيام أما بدرجة حرارة 40 درجة مئوية فيتباطأ النمو وتصل إلى 12- 14 ملم بنفس المدة ولا تستطيع المزرعة البقاء لأكثر من أسبوعين بدرجة 42 مئوية وهذا ما يؤكد تكيف الفطر مع الحرارة المرتفعة في المناطق المدارية ذات المناخ الحار.

قد يعطي الزرع على وسط سابورو دكستروز آغار مع سيكلوهيكزاميد نتيجة سلبية لذلك ترتفع نسبة الحدوث بدونه.

يكون لون المزرعة في البداية ابيضا ثم يتحول لرمادي غامق أما الأسفل فهو اسود اللون و تبدي المزرعة بالفحص خيوطا محجبة عريضة مع غبيرات مفصلية وافرة مؤلفة من خلية واحدة اسطوانية أو بيضوية بنية اللون.

- **الفطور الجلدية :**

- الشعروية الحمراء:

تعتبر من اكثر المتعضيات التي تخمج الأظافر لدى المرضى بمتلازمة عوز المناعة المكتسب.

-الفحص المباشر :ترى الخيوط الفطرية عادة و الأبواغ المفصلية أحيانا.

المظاهر الزرعية:تنمو المزارع بعد سبعة أيام من بدء الزرع.

شكل المستعمرة:تكون قطنية كثيفة في المركز و قليلة الزغب في المحيط بيضاء في البداية وتصبح بعد أسبوعين أو ثلاثة حمراء قرمزية ويتبدل لون المستنبت حول المستعمرة في البداية إلى الأحمر ثم البني فالبني القاتم ثم الأسود.

الشكل المجهري:

تتألف الأفطورة من خيوط فطرية عديدة التفرع غير محجبة مؤلفة من خلايا مضلعة قصيرة تنفصل معطية أبواغ مفصلية ،كما تتشكل خيوط حلزونية ومطثية تكون الأبواغ الصغرية كمثرية أو بيضوية وتتركز على جوانب الخيوط كتجمعات عنقودية كما تحوي غبيرات كبيرة هراوية الشكل مؤلفة من 3-11 خلية ونجد أحيانا أبواغا" متدثرة بيضوية الشكل.

- **الشعروية الذقنية:**

الفحص المباشر: يكشف وجود أبواغ متوسطة الحجم.

المظاهر الزرعية:

تنمو بسرعة خلال 4-6 أيام وتشكل مستعمرات بيضاء حبيبية كذرات الجبس منثورة على سطح المستعمرة وفي مركزها يظهر ارتفاع على هيئة نتوء أما المحيط فيبدو كهالة غبارية مع امتداد أثلام شعاعية بين المركز والمحيط غير المنتظم.

الشكل المجهري:

تتألف الأفطورة من خيوط فطرية عديدةغيرمحجبة تحوي أجساماعقدية وخيوطا حلزونية وخيوطا مطثية وتكون نسبة الخيوط أكثر بكثير من الأبواغ.

تأخذ الغبيرات الصغرية أشكالا مدورة او بيضوية ،أما الغبيرات الكبرية فتكون متطاولة مغزلية ذات نهاية مستديرة و جدار رقيق و تحوي 4-8 خلايا فطرية ضمنها.

يمكن ملاحظة أبواغ متدثرة أحيانا و تتوضع عند وجودها داخل الخيوط الفطرية وكذلك تتواجد الأبواغ الأخرى بكميات قليلة في مناطق متعددة.

3) الشعروية الجازة:

تعتبر الشعروية الجازة من الفطور عالمية الانتشار ومن أهم تظاهراتها السريرية سعفة الرأس ، أما إصابة الجلد فاقل شيوعاً ، وقد تغزو الأظافر والقدمين محدثة فيهما سعفات.

- الفحص المباشر :
- تشاهد أبواغ كبيرة الحجم نسبياً وقد يشاهد إلى جانبها خيوطاً أو أبواغاً مفصلية.
- المظاهر الزرعية:
- بطيء نسبياً حيث تظهر مستعمرة صغيرة بعد ثمانية أيام يتبدل لونها وشكلها كثيراً.
- الشكل المجهري:
- تبدو الخيوط الفطرية متفرعة أو مجزأة ، مستقيمة أو منثنية أما الغبيرات الصغرية فهي متوفرة وتبدو مغزلية أو بيضوية أو مكورة ، وتعطي الغبيرات الكبرية أشكالاً مختلفة بحسب السلالة وعمر المزرعة، وهي نادرة للغبيرات الصغرية ،شكلها متطاول وتتألف من 3-4 خلايا ، وتشاهد الأبواغ المدثرة في المزارع القديمة.

4) الشعروية البنفسجية :

وهي واسعة الانتشار ولا سيما في المناطق المستوطنة ، واحتلت المرتبة الأولى في الأخماج الجلدية في أوائل الستينات حيث بلغت حيث بلغت نسبة إصابتها 50% ، وتراجعت فيما بعد الى 30% وسجل الأدب الطبي أاخماجاً فطرية عميقة بالشعروية البنفسجية، وإصابات مجموعية في حالات نادرة.

- الفحص المباشر:
- يبين وجود أبواغاً كبيرة في الساحة.
- المظاهر الزرعية:
- بطيء جداً ويحتاج إلى أسبوعين لتبدأ المستعمرة بالظهور ، ويتلون سطحها بالبنفسجي غالباً.

- الشكل المجهري: تبدو الخيوط محجبة ومتفرغة ومجزأة إلى أبواغ مفصلية ، ويندر وجود الغبيرات الصغرية و الكبرية ، وتشاهد الأبواغ المدثرة في المستعمرات القديمة .

5) الشعروية الشونلاينية:

- الفحص المباشر: يظهر خيوطاً غليظة ، اما الابواغ المفصلية فغائبة

المظاهر الزرعية:

بطيء جداً .

- الشكل المجهري: يبدي خيوطاً خشنة ومحجبة ونهايتها متشبعة تعطي منظر قرون الوعل، مع أعداد كبيرة من الأبواغ المدثرة ، وتكون الغبيرات الصغرية والكبرية نادرة.

6) البويغاء الكلبية :

من أهم الفطور الجلدية الحيوانية المسببة للشهدة ، وقد تصيب الأظافر مسببة سعفة الظفر.

- الفحص المباشر:
- يبدي أبواغاً صغيرة الحجم تتجمع بشكل كتل ، وقد تشاهد خيوطاً مع أبواغ مفصلية.
- المظاهر الزرعية:
- تنمو المزرعة بسرعة حيث تظهر للعيان خلال 48 ساعة أحياناً.
- الشكل المجهري:
- تشاهد خيوطاً دقيقة محجبة ومتشبعة ومستقيمة عادة وقد تشاهد الأبواغ المتدثرة عند النمو السيء ، أما الغبيرات الصغرية فتأخذ شكلاً بيضوياً او كروياً أو كمثرياً ذات جدر ناعمة، وتبدو الغبيرات الكبرية بشكل مغزلي وجدرها خشنة، ذات خلايا عديدة تتراوح بين (5-10) خلايا.

.

.

- **الخمائـــــــر:**

ينتمي جنس المبيضات الى زمرة الفطور الشبيهة بالخمائر وتوجد بشكل رمام على الجلد السليم ، ويمكن عزلها من الفم والغشاء المخاطي للمهبل ، ومن البراز عند أشخاص طبيعيين ، فالمبيضات واحدة من النبيت المجهري الطبيعي للطريق المعدي المعوي والمهبل ، إلا أنها نادرا ما تتواجد على الجلد الطبيعي .

ورغم وجودها في المهبل عند النساء الحوامل فأنها لا تعبر الحاجز المشيمي ومن أهم المبيضات التي تغزو الأظافر نذكر:

1- <u>المبيضات البيض</u>:

- المظاهر الزرعية:
- تنمو المبيضات البيض على وسط سابورو أغار بدرجة حرارة 25 درجة حرارة كمستعمرة زبدية اللون،ملساء لماعة وذات حواف كاملة ومحدبة قليلاً وغير نامية داخل المستنبت، لكنها مع الزمن تصبح مجعدة وتفرز رائحة الخميرة وتتشكل المستعمرة بسرعة خلال (1-3) أيام.
- الشكل المجهري:
- تتشكل خلال 72 ساعة خيوطاً محجبة كاذبة مع تجمعات لأبواغ مبرعمة مدورة عند التحجبات تؤدي إلى تشكل تجمعات عنقودية وأبواغ متدثرة نهائية كبيرة ذات جدر ثخينة مميزة لها .

2- Candida parapsiIosis:

تصنف عادة أنها غير ممرضة، لكنها تستطيع أن تسبب إنتانا عند الأشخاص السكريين، أو من عندهم خلل بالمناعة ، أو عند العلاج المديد بالصادات او الستيروئيد أو مثبطات المناعة.

- المظاهر الزرعية :
- تنمو المستعمرة بسرعة خلال ثلاثة أيام ، ذات لون كريمي.
- الشكل المجهري:
- تظهر خلال 72 ساعة أبواغاً مبرعمة مفردة أو بشكل مجموعات صغيرة ، تشاهدعلى طول الأفطورة الكاذبة، وأحياناً تشاهد عناصر ضخمة ومميزة من الأفطورة تدعى (بالخلايا العرطلة).

التظاهرات السريرية:

صنفت التظاهرات السريرية في عدد من المراجع حسب نمط الغزو بغض النظر عن نوعية العامل الممرض ، حيث قسمت الى مايلي :

- فطارة الظفر القاصية الجانبية و القاصية .
- فطارة الظفر السطحية البيضاء.
- فطارة الظفر القريبة.
- الداء المبيضاني الجلدي المخاطي حيث نشاهد إصابة الظفر الحثلية الشاملة ، وبسبب مشابهته السريرية لفطارة الأظافر، وضع هذا التناذر والمسبب عن المبيضات البيض ضمن هذه الفقرة.

- *فطارة الأظافر بسبب الفطور الجلدية* ويتضمن:
- أ – القاصي

ب – الجانبي

ج – القريب

د – السطحي الأبيض

- فطارة الأظافر بسبب المبيضات وتتضمن:

أ – التهاب ما حول الظفر الخمائري.

ب – الأنحلال الظفري بالمبيضات.

- فطارة الأظافر بسبب الفطور العفنة.

أولا: فطارة الأظافر بسبب الفطور الجلدية:[1]

1- الفطار تحت الظفري القاصي وهو الشكل الأكثر مصادقة ، وينجم عن الفطور الجلدية في (99%) من الحالات وقد تنحصر الإصابة في ظفر واحد أو تمتد لتشمل كل الأظافر سواء في اليدين أو القدمين.

نسبة حدوث هذا الشكل من الإصابة تتروا بين (15- 20%) وغالباً بين سني (40-60) سنة.

يبدأ الغزو الفطري من منطقة الثلم الظفري، ويكون جلد الأخمص أو الراحة الموافقة مصاباً في العادة، ثم يمتد ليصل إلى الصفيحة الظفرية حيث تسبب:

أ- تثخن الظفر أو تثخن ماتحته، حيث تتجمع كتلة الخلايا القرنية الملتصقة وتدفع القسم البعيد للصفيحة وتجعله حراً.

ب- أو تؤدي لانحلال ظفري ، وانفصال الصفيحة عن السرير الظفري مما يسمح للعديد من المتعضيات العابرة ومنها الزوائف باحتلال المنطقة وتغيير لون الظفر ويجب هنا تمييز تغير اللون الجرثومي المنشأ.

وينتشر الإنتان ليخرب كامل الظفر بسرعة أو ببطء وذلك حسب إمراضية الفطور المسببة والعوامل المؤهبة ، فالانتشار السريع يجعل حافة الظفر مشرشرة بلون أصفر بني ، ومن ثم تتثخن الصفيحة وتصبح هشة و يتخرب الظفر بكامله ، ويشيع ذلك في القدمين أكثر من اليدين.

أما الانتشار البطيء فيعلله بوجود المتعضيات المذكورة سابقاً والتي يستطيع بعضها إفراز مواد قاتلة للفطور ، وبالتالي يصبح الفحص المباشر ايجابياً بينما الزرع سلبياً، ويكون التراجع السريري بطيء السير.

وللعامل الممرض دوراً في شدة الداء ، فالشعروية الذقنية تستطيع اختراق الصفيحة الظفرية وتخريبها بشدة أكثر من الشعروية الحمراء.

عندما تصبح الصفيحة الظفرية هشة فأنها تتفتت وتنفصل تلقائياً عما تحتها وقد يتخرب سرير الظفر مع بقاء أجزاء صغيرة من الصفيحة بمستوى الطية القريبة وفي هذه الحالة تصاب قنيات ويمكن رؤية ذلك بالعين المجردة بعد معالجة الصفيحة بزيت الأرز لإزالة شفافيته فترى الشبكة كمنطقة بيضاء نوعاً ما .

لا يعتبر فطر الظفر البعيد والجانبي سارياً رغم أنه قابل للعدوى.

2-الفطار الظفري الجانبي:

تبدأ الإصابة جانبياً وتنتشر للصفيحة والسرير ، وتكون البداية في الثلم الجانبي الذي يتبدل لونه للأصفر مشيراً لبدء الإنتان من هذا النوع ،وقد يصل الحافة البعيدة والقريبة للصفيحة مسبباً:

أ- انحلال ظفر سريع يترافق مع تثخن وحشي بالصفيحة و وهذا ما يلاحظ غالباً.

ب – تلون الصفيحة باللون الرمادي المصفر، ونادراً ما تشاهد خطوط عرضانية محفورة بالفطور الجلدية في الطبقة القرنية.

6- الفطار تحت الظفري الداني:

يتضمن الطية الظفرية القريبة والقسم القريب من الصفيحة الظفرية وهو نادر الحدوث ويصيب أظافر اليدين و القدمين ، وتبدأ الإصابة أسفل الهليل في المنطقة النامية حديثاً من الصفيحة الظفرية حيث تظهر بقع بيضاء مصفرة تمتد بالتدريج للصفيحة أعلاها ومع نمو الظفر تبتعد البقع تدريجياً ويبقى سطح الظفر سليماً وأكثر الفطور المسببة في الولايات المتحدة هي الشعروية الحمراء .

4- الفطار الظفري السطحي الأبيض:

-الطلاوة الفطرية الظفرية .

وهو شكل نادر لفطارة الأظافر يصيب سطح الصفيحة مفضلاً الأبخس الكبير ونادراً مايصيب أظافر اليدين ولا سيما عند كبار السن .
وقد يصاب حديثو الولادة بهذا النمط ويكون العامل الممرض هنا المبيضات البيض وتكون الإصابة سطحية جداً وربما عابرة.
يتظاهر الداء سريرياً ببقع بيضاء نقطية و قد تمتد لتشمل كامل الصفيحة الظفرية.
الشعروية الذقنية هي الأشيع هنا حيث تسبب 90% من الحالات أما الشعروية الحمراء فنادرة جداً وذكر تقريراً واحداً عن إمراضيتها ، ويعتقد أن الإنزيمات الحالة للبروتين هي عوامل هامة في هذا المجال.
يمكن لهذا الشكل السريري أن يحدث في الفطور غيرالجلدية ، وهي نفسها المذكورة في فطارة الظفرالبعيد والجانبي (الرشاشيات) .
يتميز الفطار الظفري السطحي الأبيض بان الصفيحة الظفرية تبقى ملتصقة بالسرير ولا تتثخن مطلقاً ويكون أخذ البرادة الظفرية من البقع البيضاء سهلاً (مثل البودرة)

فطارة الأظافر بسبب المبيضات[15][14]

- شائع الحدوث عند النساء المتقدمات بالسن بنسبة 2-3 مرات أكثر من الذكور وباليدين أكثر من القدمين حيث تصاب أظافر اليدين بنسبة 70% وخاصة الإصبع الوسطى ويكون الانتقال إليها عادة من الحكة الفرجية الشرجية حيث مستودع الكانديدا أما الصفات السريرية فتعتمد على مكان الإصابة .

المناطق التي يمكن اصابتها بالمبيضات:

1- القريب

2-الجانبي

3- الطيات

4- الصفيحة الظفرية

- التهاب ماحول الظفر الخمائري :

يحدث عند غزو الطية الجانبية والقريبة ، ويصيب في العادة أصبعاً واحداً او أكثر في نفس الوقت ويبدأ بالإصبع الوسطى أو الأخيرة وباليد اليمنى أكثر من اليسرى وتصاب كل الأصابع عندما تطول فترة الإنتان ويتطور الالتهاب لعدة أشهر أو سنوات ويكون النكس شائعاً.

في البداية يحدث انفصال كلي أو جزئي في الجليدة و يتحرض هذا بعدة عوامل كيمائية أو ميكانيكية مختلفة فيما بعد يحدث تورم وذمي حول الظفر في جانب واحد أو بكامل النسج حول الظفر وتكون الآفات غالباً صغيرة وغير مؤلمة إطلاقا ويحدث الألم عند التماس مع الماء ويشتد عندما يحدث إنتان ثانوي وتلاحظ مناطق سوداء أو بنية مسودة على طول الحافة الجانبية للظفر وقد تشمل جزءاً من الصفيحة الظفرية ويتبع ذلك حدوث عمليات التهابية في رحم الظفر تؤدي لتبدلات ثانوية في الصفيحة مع نموها بشكل مضطرب تعترضها مرتفعات ذات محور عرضاني ويبقى السطح ناعم الملمس وهذه التبدلات الثانوية في الصفيحة يجب الا تلتبس بفطارة الأظافر الناجمة عن المبيضات البيض .

➢ الانحلال الظفري بالمبيضات:

ينجم عن إصابة ما تحت الظفر القاصي ، وخاصة بأظافر اليدين ويتطور محدثاً فرط تقرن تحت الصفيحة ، وكتله رمادية مصفرة تدفع الظفر للأعلى مماثلاً تماماً لما يحدث في فطارة ما تحت الظفر القاصي بالفطور الجلدية، ويمتد الانحلال باتجاه الهليل، وتظهر الصفيحة المصابة بلون رمادي مصفر عادة، لكنها تأخذ اللون الأخضر عندما تتواجد الزائفة الزنجارية قد تصيب الخمائر الجزء السطحي من الصفيحة بشكل بقع بيضاء سطحية في حالات نادرة جداً وهي تشفى عفوياً .

➢ فطارة الاظافر في الداء الجلدي المخاطي بالمبيضات :

يعتبر الداء الجلدي المخاطي بالمبيضات تناذرا خاصاً يتضمن إصابة الصفيحة الظفرية لأظافر اليدين عادة،ويترافق أحيانا بإصابة أظافر الأباخس،ويكون ظفر الإبهام مصاباً دائماً ومحاطاً بحوية التهابية .

ان العامل المسبب هو المبيضات البيض الموجودة في الجهاز المعوي للمرضى والتي تنتقل عبر الفم (حيث تسبب سلاق نموذجي)أو تنتقل عبر المستقيم مسببة إصابات جلدية مختلفة تشمل الجلد الجرد والجلد المغطى بالأشعار أيضا

لم تحدد بعدالاضطرابات المناعية النوعية لهؤلاء المرضى، وقد يترافق هذا التنادر مع اضطرابات جهازية أخرى، وقد تشاهد الصورة الحثلية للظفر المصاب في مرضى الأورام الحبيبية المزمنة أيضاً (بالشعروية الذقنية وبالجرب النروجي أو التقشري ويعتقد بأن كلا المرضين يعتمد على أرضية مناعية غير طبيعية .

وعلى أية حال فالمبيضات البيض تسلك سلوكاً غير عادي وتغزو الصفيحة الظفرية بشكل خاص جداً.

وتغزو الخمائر الصفيحة بقسمها البعيد شاملة كامل الثخانة الظفرية بدون أية أذية لجلد الراحة المجاور ويتجه الغزو بعيداً في الصفيحة المتثخنة مشكلاً خطوطاً بيضاء والتي ربما تلتبس على الطبيب المعالج لاعتقاده بانها فطارة ظفر بعيد .

نادراً ما تكون الإصابة الظفرية بالمبيضات بدئية ، وعادة تتلو الانحلال الظفري أو التهاب ما حول الظفر وتأخذ الصفيحة شكلاً رقيقاً ومتعرجاً بخطوط معترضة مع تبدل في اللون إلى البني أما الإصابة البدئية فتكاد تقتصر على الداء الجلدي المخاطي بالمبيضات، حيث تصاب جميع الأظافر وتتثخن الصفيحة الظفرية ويتخرب كامل الظفر مماثلاً لما يحدث في الفطور الجلدية واعتبرغزوالظفر بالمبيضات البيض في الحالات القليلة مظهرا مهما مثل اعتلال جلد النهايات المعوي عند الأطفال والصغار والشكل المحدد وراثيا من الداء المخاطي الجلدي بالمبيضات الذي ترافق مع فشل اسقلاب الحديد وقد يؤدي إعطاء الحديد داخليا إلى شفاء الظفر المصاب .

يمكن أن تشاهد الوذمة حول الظفر في الانحلال الظفري بالمبيضات أحيانا وقد يتشوه الإصبع و يتبرقط وخاصة عند الشبان ويصبح حدوث التبرقط أكثر انتشارا في حال الداء الجلدي المخاطي المزمن بالمبيضات.

3- فطارة الأظافر بسبب الفطور العفنة :[16]

تحدث الإصابة عادة عند المتقدمين في السن فوق ال60 سنة وهي أكثر شيوعا في القدمين وخاصة في الأباخس الكبيرة وأكثر العوامل الممرضة تواجدا في الأباخس هي (scopulariopsis) و الرشاشيات.

أما في أظافر اليدين فأكثر انتشارا Fussrium Oxysporum وال Alternaria Tenius

بينما يصيب الفطر العفن اليدين والقدمين بشكل متساو ويمكن اعتبارها مسؤولة عن التهاب ما حول الظفر المرافق وقد تنتشر إلى الجلد المجاور .

-تتظاهر إصابة الأبخس بتخثن في الصفيحة مع انحلال ظفري مشابة للفطور الجلدية في إصابتها للقسم البعيد والجانبي أما الشكل الأقل انتشار هو الوبش الظفري السطحي .

تتميز الآفات المتوضعة في اليدين والمسببة بالفطر العفن Hendersonula بالتهاب ما حول الظفر المزمن مع فرط تقرن في الطيات الجانبية وعندما تصاب الصفيحة الظفرية يتبدل لونها إلى اللون الأصفر أو البني وقد يحدث فرط تقرن تحت الصفيحة مع غزو الفطر مؤديا لتخرب كلي في الظفر.

فطر ال Scopulariopsis موجود في الطبيعة بشكل واسع ويوجد بشكل ثانوي في الأظافروخاصة في الأبخس مؤديا لتلون أصفر في جزء من الظفر.

التشخيص التفريقي :[3][2]

توضع في التشخيص التفريقي كافة الأمراض التي تؤدي إلى درجة من ضخامة وفرط تصنع الظفر وسيتم ذكر الأمراض المشابهة حسب الشكل السريري الذي تأخذه :

1- في حال التهاب ما حول الظفر:

يماثل تقريبا التهاب ما حول الظفر الجرثومي والتهاب ما حول الظفر التالي لكل من هذه الأمراض :

- ✓ الأكزيما وهنا تبقى مادة الظفر الأساسية سليمة وقاسية
- ✓ الصداف البثري برؤوس الأصابع
- ✓ أورام ما حول الظفر وهي نادرة جدا
- ✓ التهاب ما حول الظفر الافرنجي وخاصة الأبخــس .

2- في حال تثخن الصفيحة الظفرية :

- ✓ في الصداف
- ✓ الأكزيما
- ✓ داء داريه
- ✓ النخالية الحمراء الجرابية
- ✓ الاضطرابات الضمورية
- ✓ الصداف: هو الأكثر شيوعا وقد يصاب الظفر بالصداف وبالفطر بآن واحد ولا سيما عندما يكون الصداف الظفري هو التظاهرة الوحيدة والمظهر المميز له هو تنقر الأظافر الذي لا يعتبر شكلا مميزا للفطر و الخزعة هنا مفيدة لكن بشكل جزئي حيث يمكن رؤية نظير تقرن وتجمع للعدلات ضمن المنطقة مفرطة التقرن من سرير الظفر في خزعة كل من الصداف و الإصابة الفطرية .

3- انحلال الظفر وانفصاله :

يحدث انحلال الظفر بعد التثخن :

ويشاهد أيضا في:

- ✓ الصداف
- ✓ في التهابات الجلد
- ✓ قد يكون غدي صماوي المنشأ
- ✓ أحيانا دوائي كما في انحلال الأظافر الضيائي التالي لتناول التتراسكلين
- ✓ الانحلال التالي للرضوض وللتماس مع المواد الكيميائية المختلفة (القلويات - المنظفات) وأيضا في متلازمة الظفر الأصفر وهي ما يجب دحضه .

4- تبدل اللون :

- التلون المائل للأصفريلاحظ في :

- ✓ الصداف
- ✓ تناول الأدوية
- ✓ عوامل خارجية متعددة
- ✓ ويجب أن نتذكر دوما تبدل اللون من منشأ جهازي (يرقان - كاروتينيميا - داء نشواني) ومتلازمة الظفر الأصفر .

- التلون الأبيض المكتسب للظفر:

- ✓ قد يحدث بعوامل خارجية (رضوض بطلاء الأظافر)
- ✓ عوامل داخلية (انتانات حادة - امراض مزمنة - انسمام بالزرنيخ او بالتاليوم الاظافر البيضاء المشاهدة عند مرضى التشمع الكبدي والأشرطة البيضاء المشاهدة في نقص البومين الدم المزمن.
- ✓ قد يحدث أيضا "بسبب اضطرابات في سرير الظفر.
- ✓ الرضوض الصغيرة فقد تؤدي لبقع بيضاء أو أشرطة قريبة من طية الظفر فقد تزول مع نموه مشابهة لفطارة الأظافر من النمط القريب .

-التصبغ البني المسود : يعود لتصنيع ميلاني أو ورم دموي.

- التلون المخضر : يعود للزائفة الزنجارية.

- في حال الظفر الناشب (onychogryphosis) الذي يحدث غالبا بشكل مكتسب تال للرضوض أو قد يكون ثانوياً لاضطرابات وعائية أو عصبية أو غدية صماوية وفي مثل هذه الحالات يجب أن نفكر بالإنتان الثانوي.

وأخيراً يذكر في التشخيص التفريقي لفطارة الأظافر الأمراض التالية :

- ✓ اعتلال الأظافر السكري
- ✓ السماك
- ✓ الجذام
- ✓ الفقاع
- ✓ داء رايتر
- ✓ التهاب الجلد الشعاعي
- ✓ تقيح ماتحت الظفر
- ✓ العرن العظمي تحت الظفر .

- وقد يصيب الفطر ظفراً مصاباً بمرض جلدي ما كالصداف داء داريبه الحزاز المنبسط وحالات السماك وتناذر KID (صمم سماك فرط تقرن) ويكثر حدوثه في الجذام والمرضى المصابين بالفطار البرعمي (Coccidiomycosis) التي ربما ترافق الإصابة الفطرية من نمط DLSO الناجمة عن غزو المناطق التي تتوضع أسفل الظفر بالفطور العميقة.

الاستقصاءات المخبرية :[13]

التشخيص Diagnosis :

من الضروري دعم التشخيص السريري لفطارة الأظافر بالفحوصات المخبرية لأنه توجد أمراض مختلفة مذكورة بالتشخيص التفرقي متشابهة مع فطارة الأظافر وأن إعطاء المريض المعالجة المضادة للفطور لعدة أشهر أو حتى لسنة يعتبر مزعجاً له وحكماً غير عادل في النهاية.

ويجب أن تؤخذ العينات بشكل روتيني وكذلك يجب أن تجري الفحوصات المخبرية والنسجية الفطرية ويعتبر الفحص المباشر والزرع الفطري هما الفحصان الأكثر شيوعاً وأهمية .

1- العينات:

تؤخذ العينات في حال عدم تناول أو تطبيق دواء لمدة عدة أيام وتؤخذ عينات مختلفة من أظافراليدين والقدمين والآفات الجلدية في حال وجودها كل على حدة والمكان المفصل هو النقطة الأقرب للظفر السليم .

لايختلف التحري المباشروالزرع عما هو في الآفات الفطرية الجلدية الأخرى ويعتبر الفحص النسجي للعينات هو الأكثر نوعية في آفات الأظافر .

-2- التحري المباشر والزرع :

تؤخذ برادة الأظافر وتوضع في (20-30%) من محلول KOH ويدفأ قليلاً لتسريع الإيضاح ثم يضغط على الصفيحة بالساترة وبلطف

يتألف محلول KOH من :

1- ماء مقطر 80 مل
2- ماءات البوتاس 20 مل
3- غليسرين 20 مل

ويتم الزرع على وسط سابورو آغار ويحفظ بدرجة 25 درجة مئوية حيث يمكن تمييز معظم المتعضيات وليس كلها بالصفات الشكلية أو الكيميائية الحيوية ويتركب الوسط السابق من :

- دكستروز 20 غ
- بيتون 10 غ
- هلام 40 غ
- ماء مقطر حتى 1000 سم3

ودرجة الباء ماء (HP) في هذا الوسط تعادل(8 . 6 – 7). وأن وجود الكلورامفينيكول أو الستربتوميسين والبنسلين بنسبة 0.05 ملغ /مل في الوسط الزراعي يؤدي إلى منع نمو الجراثيم المعايشة.

أما بالنسبة للأظافر فيجب أن يتم الزرع في وسطين الأول يحوي الاكتيديون (السيكلوهيكزاميد) بنسبة 0.5 ملغ/مل والثاني لا يحويه وهذه المادة تثبط نمو بعض المتعضيات من الفطور غير الجلدية والتي تسبب فطارة أظافر وبشكل أقل منها الخمائرويعتبر ذلك مهماً جداً إذا علمنا أن الفطور الرمية توجد بوفرة في الهواء وأن الكانديدا قد توجد على جلد المريض بشكل طبيعي .

العلاج والتدبير:

تتضمن -العناية الطبية.

-العناية الجراحية

-نشاط وفعالية المريض.

- **العناية الطبية:**[17][18]

- علاج فطار الأظافر يعتمد على نمط الإصابة سريريا وشدتها وعلى عدد الأظافر المصابة.
- العلاج بالطريق العام مطلوب دائما في علاج فطار الأظافر الداني والبعيد الجانبي عند إصابة الهليل.
- فطار الأظافر الأبيض السطحي المحدود وفطار الأظافر المحصور بالجزء البعيد من الصفيحة الظفرية،يمكن علاجه موضعيا.
- المشاركة بين العلاج الموضعي والجهازي يحسن من نسب الشفاء.

- المعالجة بالليزر والمعالجة الضوئية الميكانكية قد تكون العلاجات المنشوده بالمستقبل.

- **مضادات الفطور الموضعية:**[21][20][19]

يجب أن تكون هذه العلاجات محصورة بالإصابة المحدده بالجزء البعيد من الظفر وتشكل أقل من 50%من الصفيحة الظفرية أو أن المريض غير قادر على تحمل مضادات الفطور الفموية.
الأدوية الموضعية المسموحه في الولايات المتحدة هي:
Ciclopirox

Efinaconazol 10%nail soliotion

كما يوجد أيضا خارج الولايات المتحدة:Amorolifineو Bifonazol-uria
المعالجات الموضعية غير كافية لعلاج فطار الأظافر بسبب قلة اختراقها للصفيحة الظفرية.

Ciclopirox[23][22]

آلية عملها:تتداخل في تصنيع DNAو RNAوالبروتين عن طريق تثبيط نقل عناصر معينة في الخلايا الفطرية.

محاليلCiclopirox وAmorolifine:[25][24]

تم الإبلاغ عن اختراقها كل طبقات الصفيحة الظفرية لكن فعاليتها أقل عندما تستخدم كعلاج وحيد.
قد تكون هذه المحاليل فعالة كعلاج مساعد مع العلاج الفموي أو للوقاية من النكس بعد شفاء الإصابة باستخدام العلاج الفموي.
لكن التطبيق اليومي مطلوب ولفترة طويلة(48 أسبوع).

Efinaconazol 10%nail solution

هومضاد فطري من تريازولات.
يثبط 14دي ميتلازالذي يتداخل في الاصطناع الحيوي للأرغوسترول الذي يشكل أحد مكونات الغشاء الخلوي الفطري.
هو مفيد في علاج فطار أظافر القدم المسببة بالشعروية الحمراء .

Tavaborole

مضاد فطري موضعي و هو مفيد في فطار أظافر القدم المسببة بالشعروية الحمراء و الشعروية الذقنية.

- **العلاج بالجراحة :**[32][31][30][29][28][27][26]

- عدة أجهزة ليزر تم استخدامها في علاج فطار الأظافر منها :
  N.D.Yag و Diode.
- المعلومات المسندة بالدليل حول فعالية الأنواع المختلفة من الليزر لا تزال قليلة.
- بلغ عن العلاج الضوئي الحركي كعلاج مفيد في بعض الدراسات.
- العلاج الجراحي لفطار الأظافر قد يتضمن إزالة ميكانيكية أو كيميائية أو جراحية.
- الإزالة الكيميائية تكون باستخدام مركب البولة 40 – 50 % .وهو مفيد و لا يسبب الألم عند المرضى الذين لديهم سماكة كبيرة في الأظافر.
- المشاركة بين العلاج الفموي والموضعي والجراحي قد يزيد الفعالية ويقلل التكلفة.

العلاج بمضادات الفطور الجهازية:[36][35][34][33]

Terbinafen.

Itraconazol.

Fluconazol

❖ **Terbinafen**[37][38][39]

❖

- ينتمي الى مضادات الفطور من زمرة Allylamines.
- يعتبر دواء قاتل للفطور fungicidal.

▪ **آلية عمله :**[40][41][42][43]

▪ تتم عن طريق التأثير بتركيب غشاء الخلية الفطرية من خلال تثبيط أنزيم squalene epoxidase وبذلك يحصر الاصطناع الحيوي للارغوستيرول.

- يتم استقلابه في الكبد عبر الجزء (CYP2D6) من خميرة السيتوكروم P450ويطرح معظمه عن طريق البول.
- تمتلك تأثيرا"مضادا" للالتهاب يفوق مضادات الفطور الأخرى.
- نصف عمره 36ساعة،وهو يتحرر ببطء من الجلد والنسيج الدهني.
- يمتلك تأثير واسع الطيف ضد أخماج الفطور السطحية المختلفة: الشعروية الحمراءالشعروية الجازةالشعروية الذقنيةالبشروية الندفية.
- لها تأثير ضعيف على أخماج المبيضات.
- **الجرعة وطريقة الاستعمال :**[44][45][46][47]

يستخدم في فطار الأظافر بجرعة 250ملغ يوميا" عن طريق الفم لمدة 6اسابيع لأظافر اليدين ولمدة 12أسبوع لأظافر القدم.

بما انه يبقى في مطرق الظفر لمدة طويلة بعد إيقاف العلاج كان العلاج النبضي به خيارا متاحا حسب عدة دراسات.

- **التأثيرات الجانبية:**[48]

صداعاضطراب رؤيةاضطراب تذوق.

- ***التأثيرات الجانبية الجلدية:*** [50][49][41]
- أشيعها : اندفاع دوائي حصبوي الشكل.
- أخطرها : متلازمة ستيفن جونسون/انحلال البشرة النخري السمي DRESS syndrome الاندفاع البثري الحاد المعممصداف بثري.
- دور مهم ومعروف في تحريض حدوث هجمات للصداف والذئبة الحمامية تحت الحادة.
- تأثيرات أقل شيوعا": حكةشربحاصةالتهاب جلد.

➢ مخبريا": ارتفاع خمائر الكبدنقص عابربتعداد الخلايا اللمفاوية في الدمنقص بالعدلات ،فقر دم.

مضادات الاستطباب [51]

- فرط الحساسية.
- يجب أخذ الحذر وإيقاف العلاج عند تطور: إصابة كبدية ،نقص عدلات،طفح جلدي ظهور علامات لذئبة جهازية.
- يجب توخي الحذر عند وجود اعتلال كلوي أو كبدي.

التصنيف الحملي :[52]
يعتبر آمن في الحمل'B'(مع ضرورة تجنبه خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل) لكنه لايعطى عند المرضع نظرا'' لأنه يفرز مع حليب الأم.

❖ Itraconazol

مقدمة:[56][55][54][53]

- ينتمي إلى مضادات الفطور من زمرة التريازول.
- هو موقف للنمو الفطري.
- الية عمله:يثبط سيتوكروم P450 الذي يعتمد عليه اصطناع الارغوسترول وبالتالي يثبط اصطناع الغشاء الخلوي.
- استقلابه كبدي بواسطة الأنزيمCYP3A4.
- نصف عمره 64ساعة.
- الإطراح:بالبول والبراز.
- الدواء فعال في معالجة الفطور الجلدية – الخمائر- العفن- والفطور ثنائية الشكل وهو خط العلاج الأول في معالجة المبيضات.

- **الجرعة وطريقة الاستعمال :** [60][59][58][58][57]

- أظافر اليدين:200ملغ باليوم لمدة 6أسلبيع أو علاج نبضي 400ملغ باليوم لمدة أسبوع في الشهر لشهرين متتاليين.

- أظافر القدمين مع أو بدون أظافر اليدين:200 ملغ باليوم لمدة12أسبوع أو علاج نبضي 400ملغ باليوم لمدة أسبوع في الشهر لمدة 3أو4أشهر متواصلة.

- **التأثيرات الجانبية**[58]

- غثيان،طفح جلدي،إقياء،وذمة،صداع.

- اضطراب وظائف الكبد.

- إسهال،حمى.

- ارتفاع الضغط الشرياني

مضادات الاستطباب:[61][62]

- علاج فطار الأظافر أثناء الحمل أو التخطيط للحمل.
- فرط الحساسية.
- الاستعمال مع أدوية تتداخل في استقلابه.
- سوء وظيفة البطينات مثل قصور القلب الاحتقاني الحالي أو السابق باستثناء الحالات الخطيرة والمهدده للحياة.

التحذيرات:[63][64]

إيقاف العلاج عند تطور أذية كبدية أو أعراض قصور قلب احتقاني.

التصنيف الحملي : [65]

category:C

وفي الإرضاع يفرز بالحليب لذلك يجب مقارنة الفوائد والمضار.

❖ **الفلوكونازول:**

مقدمة[66]

- آلية العمل: الفلوكونازل كالإيتراكونازول هو موقف للنمو الفطري يثبط 14الفا دي ميتيلاز في الغلاف الفطري.
- نصف عمره 30ساعة.
- الإطراح :الدواء مقاوم للإستقلاب الكبدي ولهذا السبب فان تقريبا 80% من الفلوكونازول يطرح دون تغير عن طريق البول و2% بالبراز.
- قابلية الانتشار بقوة في السائل الدماغي الشوكي تميز هذا المركب عن الكثير من مضادات الفطور الأخرى مستويات الفلوكونازول في السائل الدماغي الشوكي اللعاب النسيج المهبلي القشع الجلد والسوائل القرحية أثبتت أنها قابلة للمقارنة أو تفوق التراكيز المصلية .

الاستطبابات:[67]

- الفلوكونازول هو فعال تجاه الكثير من الخمائر والفطور الجلدية وهو فعال في معالجة المبيضات المخاطية الجلدية .

الجرعة وطريقة الاستعمال : [68]

- أظافر اليدين:200-150مغ بالأسبوع لمدة6أشهر.
- أظافر القدمين مع أو بدون إصابة أظافر اليدين:200-150 مغ بالأسبوع لمدة9أشهر.

الآثارالجانبية:[69]

- صداع،غثيان،ألم بطني.
- إسهال،إقياء.
- طفح جلدي.

التصنيف الحملي:[70]

category:C

الدراســة العمليــة

مبررات البحث[77][76][75][74][73][72][71]

- فطار الأظافر خمج مزمن تسببه الفطور الجلدية البشرية بشكل أساسي وبشكل اقل شيوعا الخمائر والفطور غير الجلدية .
- فطار الأظافر يشكل30%من الإنتانات الفطرية.
- على الرغم من أن فطار الأظافر غير مهدد للحياة لكن التأثيرات النفسية و الفيزيولوجية قد تشكل عبء على نوعية الحياة عند المرضى.
- علاج فطار الأظافر ليس ذو نتائج مرضية ويعود ذلك إلى عدة عوامل منها قلة معدل الشفاء بالعلاجات التقليدية والمدة الطويلة للعلاج والكلفة العالية كذلك نمو الصفيحة الظفرية تحتاج لفترة طويلة لأكثر من سنه لرؤية التأثيرات الأكيدة للعلاج الناجح.
- على أي حال حقق الإيتراكونازول والتربينافين ثورة في علاج فطار الأظافر لتحقيقهما معدل شفاء سريري ومخبري عال نظرا لقدرتهما على اختراق الظفر والبقاء فيه لأشهر بعد إيقاف العلاج.
- العائق الأكبر لاستخدامهما هو الكلفة العالية وأجريت تجارب للحصول على الفعالية بأقل كلفه ممكنه.
- استخدام العلاج النبضي بدلا من العلاج اليومي أظهر نتائج مشجعه في حالة العلاج بالإيتراكونازول.
- تربينافين يعطى عادة بشكل يومي لمده 6الى 12أسبوع،لكن بما أنه يبقى في مطرق الظفر لمدة طويلة بعد إيقاف العلاج كان العلاج النبضي خيارا متاحا حسب عدة دراسات.

هدف مشروع البحث :

مقارنة التأثير السريري للعلاج النبضي الفموي بالإيتراكونازول مع التأثير السريري للعلاج النبضي الفموي بالتربينافين في علاج فطار الأظافر.

الطرق والمواد المستخدمة في البحث:

- **العينة المدروسة:**

كل المرضى الذين قدموا إلى قسم الجلدية مع مظاهر سريرية لفطار الأظافر من أظافر اليدين أو القدمين مثل تغير لوني ،تثخن ،تكسر أو تخرب بالصفيحة الظفرية وقد خضعوا للفحص المباشر للظفر تحت KOH و زرع على وسط أغار سكري سابورو SDA

- **نوع الدراسة:** دراسة مقارنة عشوائية غير معماة.

- **معايير الاستبعاد:**
- يتم استبعاد الحوامل والمرضعات.
- المرضى مع تغيرات مرضية ظفرية عائده لأمراض جلدية أو مرض جهازي مثل الحزازالمسطح ، الصداف ، اكزيما التماس،حثل الأظافر الولادي ،فقر الدم بعوز الحديد.
- المرضى المعالجين بأدوية تتداخل مع الإيتراكونازول.
- المرضى بأعمار اقل من 15سنة وأكبر من60سنة.
- المرضى مع سلبية مخبرية لكل من فحص KOHوالزرع على وسطSDA.
- المرضى مع اضطراب بوظيفة الكبد كاليرقان أو ارتفاع الخمائر أكثر من ضعفي الطبيعي

- **حجم العينةوطريقةالدراسة**

- كان عدد المرضى المرشحين سريريا للإصابة بفطار الاظافر100مريض.
- بعد تطبيق معايير الاستبعاد ضمت الرسالة 78مريضا.
- تم البدء بتطبيق العلاج على المرضى المقبولين بالدراسة بتاريخ 30-9-2013وانتهت فترة المتابعة بتاريخ 30-9-2014
- قسم المرضى إلى مجموعتين يتم اختيارهم عشوائيا وأفراد المجموعة الأولى(A)يتم إعطاؤهم إيتراكونازول فمويا100ملغ كبسولتان مرتين

يوميا لمدة 7ايام بالشهر وأفراد المجموعة الأخرى(B) تم إعطاؤهم تربينافين فمويا250 ملغ حبة واحدة مرتين يوميا لمدة 7ايام بالشهر .

- أعطي الدوائين بشكل نبضي شهري لمدة 4اشهر.
- تم تقييم المرضى كل 4اسابيع لمدة 16أسبوع ثم عند الأسبوع 24 والأسبوع 36والاسبوع48.

- بهذه الزيارات تم تقييم لنمو الصفيحة الظفرية وتم سؤال المرضى عن الآثار الجانبية بالإضافة إلى فحص مباشر بالKOH و زرع على وسط SDAعند الأسبوع 48
- الشفاء السريري يتحدد باستبدال 70% من سرير الظفر والصفيحة الظفرية المصابة بالفطر وأي نمو اقل من ذلك اعتبر فشل بالعلاج.
- الشفاء المخبري يتحدد بفحص سلبي بالKOH و زرع سلبي على وسطSDAفي نهاية فترة المتابعة.
- هذه المعلومات يتم توثيقها في استمارة المريض:

استبيان خاص بالمرضى المشاركين بالدراسة

اسم المريض : التاريخ: الرقم:

العمر:

الشكاية الحالية ومكان توضع الإصابة:

السوابق المرضية:

السوابق الدوائية:

الحمل والإرضاع:

وظائف الكبد:

نتيجة الفحص المخبري بالتحري المباشر(KOH):

نتيجة الزرع على وسط SDA:

التاريخ	المعالجة	ملاحظات

تم الشرح للمرضى بوضوح عن طبيعة الدراسة وتم اخذ موافقة مكتوبة منهم على المشاركة بالبحث:

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: دراسة مقارنة بين العلاج النبضي الفموي بالإيتراكونازول والعلاج النبضي الفموي بالتربينافين في علاج فطار الأظافر.

وصف البحث: فحص مرضى فطار الأظافر المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية فحصا" سريريا ومخبريا" مع إعطاء العلاج و جمع المعلومات المتعلقة بالرسالة ثم إجراء دراسة إحصائية مناسبة.

هدف البحث:. مقارنة التأثير السريري للعلاج النبضي الفموي بالايتراكونازول مع التاثير السريري للعلاج النبضي الفموي بالتربينافين في علاج فطار الاظافر.

شروط المشاركة في البحث:

١. المشاركة في البحث **طوعية** لا إكراه فيها.
٢. لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
٣. يترتب على المشارك في البحث **تكاليف** العلاج.
٤. سيتم فحص المشارك فحصا" سريريا ومخبري "مع جمع المعلومات المتعلة باستمارة البحث.
٥. تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي **السر** والكتمان.

يُملأ من قبل المشارك في البحث

اسم المشارك .....

أقر بأنني قرأتُ/قُرئت علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشُرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيح لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي تجريه الطبيبة ميس وريدة في مشفى الامراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في ...../...../..... توقيع المشارك: .....

يُملأ من قبل الباحث: أقر بأنني شرحت للمشارك /لأهله هذه المعلومات الواردة أعلاه بلغة مفهومة، وقد رحبت بتلقي أي أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.دمشق في ...../...../.....
توقيع الباحث .....

فرز المرضى إلى مجموعات الدراسة:

تم إعطاء كل مريض دخل الدراسة رقما حسب تاريخ مراجعته(أي يرتب المرضى حسب تاريخ المراجعة الأولى للمشفى)ومن ثم استخدمت الطريقة العشوائية المنتظمة في فرز تلك الأرقامحيث:

- يتم فرزالمريض رقم(1) إلى المجموعة(A)ورقم(2)إلى المجموعة(B) ورقم(3)إلى المجموعة (A)ورقم(4)إلى المجموعة(B) وهكذا...

اكتملت العينة المدروسة وكان عددها 78مريضا.

- المجموعةAعولجت بالإيتراكونازول نبضي وعددها39مريضا والمجموعة Bعولجت بالتربينافين النبضي وكان عددها39مريضا.

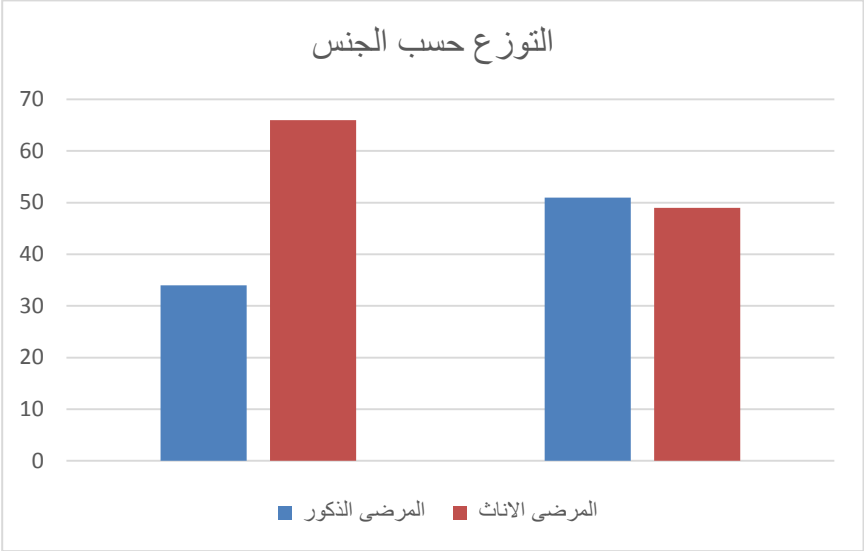
توزع الإصابة حسب الجنس:

حسب ما يبين الجدول رقم(1)فان نسبة المرضى الذكور في المجموعة A بلغت 34% بينما في المجموعة B بلغت 51%
في حين بلغت نسبة الإناث في المجموعة A 66% مقابل49 %في المجموعةB والمخطط رقم (1) يبين توزع الإصابة حسب الجنس.

	المجموعة A		**المجموعة B**	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
المرضى الذكور	13	%34	20	%51
المرضى الإناث	26	%66	19	%49
المجموع	39	%100	39	%100

الجدول رقم(1) توزع الإصابة حسب الجنس

المجموعة A المجموعة B



المخطط رقم (1) :توزع الإصابة حسب الجنس

الدراسة المخبرية:

تم إجراء الفحص المباشربمحلولKOH%10 على العينات المأخوذة من المرضى المرشحين للاشتراك بالدراسة كما يوضح الجدول رقم(2) .

كما أجري زرع على وسط سابورو للمرضى المشتركين بالدراسة ونتائج الزرع موضحه بالجدول رقم(3).

الفحص المباشر بسائل koh	المجموعة A		المجموعة B	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
خيوط محجبة	14	35.8	12	30.7
أبواغ فقط	22	56.4	25	64.1
الفحص المباشر سلبي	3	7.6	2	5.1
المجموع	39	100	39	100

الجدول رقم(2) الفحص المباشر بسائلkoh

العامل المسبب	المجموعة A		المجموعة B	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
فطور جلدية	27	70	30	76.9
خمائر	9	22	5	12.8
فطور عفنة	3	8	4	10.2
المجموع	39	100	39	100

العامل المسبب الجدول رقم(3)

	مجموعة A		مجموعة B	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
شعروية حمراء	19	70.3	20	**66.6**
شعروية ذقنية	8	29.62	10	33.33
المجموع	27	100	30	100

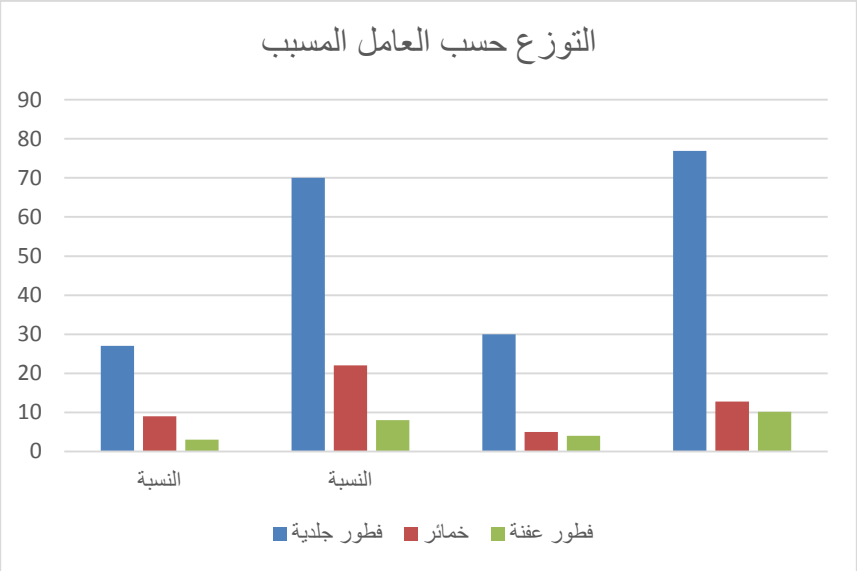
الجدول رقم(٤)
نتائج الزرع على وسط SDA

حسب ما يبين الجدول رقم (4) فإن الشعروية الحمراء هي الأشيع بين الفطور الجلدية حيث وجدت عند 70.3%من مرضى المجموعة A مقابل 66.6% من مرضى المجموعةB
الخمائر بشكل عام شوهدت عند22%من مرضى المجموعةA مقابل 12.8من مرضى المجموعة B
الفطور العفنة شوهدت عند 8%من مرضى المجموعة A مقابل10.2 %من مرضى المجموعة B وهذا ما يبينه الجدول رقم(5) والمخطط رقم(2)

العامل المسبب	المجموعة A		المجموعةB	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
فطور جلدية	27	70	30	76.9
خمائر	9	22	5	12.8
فطور عفنة	3	8	4	10.2
المجموع	39	100	39	100

التوزع حسب العامل المسبب الجدول(5)

المجموعة A المجموعة B



المخطط رقم(2) : التوزع حسب العامل المسبب

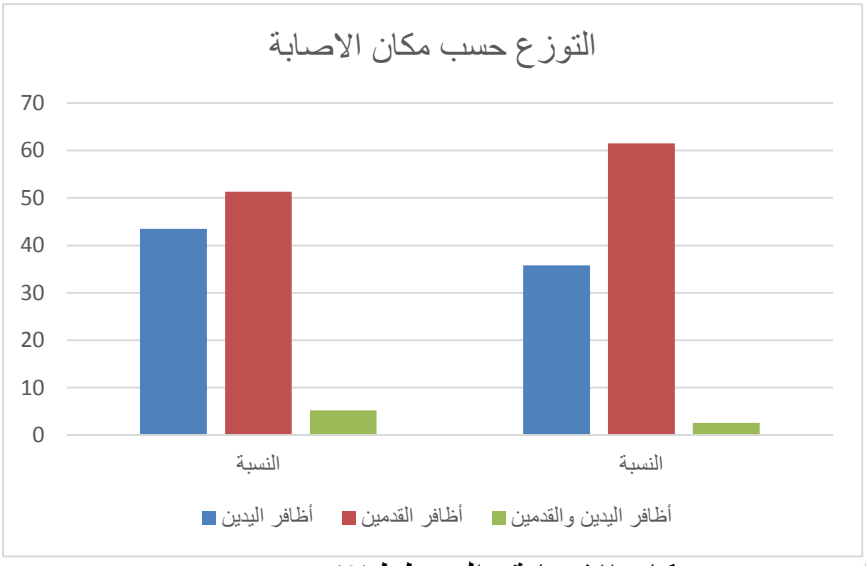
الدراسة السريرية:

- شوهدت الإصابة في أظافر اليدين عند17مريضا(43.5%) من المجموعةAمقابل14مريضا من المجموعةB(35.8%)
- الإصابة في أظافر القدمين شوهدت عند20مريض (51.3%)مقابل24مريض (61.5%)من المجموعة B
- الإصابة المشتركة بين أظافر اليدين والقدمين شوهدت عند مريضين(2%) من المجموعة A مقابل مريض واحد (2.6%) من المجموعة B. الجدول رقم(6)
- ترافقت الإصابة الظفرية مع مواضع أخرى في الجسم عند7مرضى(17%)من المجموعةAمقابل5مرضى(12.8%)من المجموعةB.الجدول رقم(7) ،المخطط رقم(3)

مكان الاصابة	المجموعة A		المجموعة B	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
أظافر اليدين	17	43.5	14	35.8
أظافر القدمين	20	51.3	24	61.5
أظافر اليدين والقدمين	2	5.2	1	2.6
المجموع	39	100	39	100

التوزع حسب مكان الإصابة الجدول(6)

المجموعة A المجموعة B



التوزع حسب مكان الإصابة المخطط(3)

المجموعة A		المجموعة B	
العدد	النسبة%	العدد	النسبة%
7	17	5	12.8

الجدول (7)ترافق الإصابة الظفرية مع مواضع اخرى بالجسم.

الدراسة العلاجية:

- قسم المرضى إلى مجموعتين تم اختيارهم عشوائيا وأفراد المجموعة الأولى A (39مريض) تم اعطاؤهم إيتراكونازول فمويا100ملغ كبسولتان مرتين يوميا لمدة 7ايام بالشهر وأفراد المجموعة الثانيةB(39مريض) تم إعطاؤهم تربينافين فمويا250 ملغ حبة واحدة مرتين يوميا لمدة 7أيام بالشهر .
- أعطي الدوائين بشكل نبضي شهري لمدة 4اشهر.
- تم تقييم المرضى كل 4اسابيع لمدة 16أسبوع ثم عند الأسبوع 24 والأسبوع 36والاسبوع48.
- بهذه الزيارات تم تقييم لنمو الصفيحة الظفرية ويتم سؤال المرضى عن الآثار الجانبية بالإضافة الى فحص مباشر بالKOHوزرع على وسط SDAعند الأسبوع 48.
- الشفاء السريري يتحدد باستبدال 70%من سرير الظفر والصفيحة الظفرية المصابة بالفطر وأي نمو اقل من ذلك اعتبر فشل بالعلاج.
- الشفاء المخبري يتحدد بفحص سلبي بالKOH و زرع سلبي على وسطSDAفي نهاية فترة المتابعة.
- 6مرضى من المجموعةA(15،8%)لم يكملوا العلاج مقابل 8مرضى (20،5%)من المجموعة Bحيث تم حذفهم من الدراسة الاحصائية.الجدول(8)
- في نهاية فترة المتابعة كانت النتائج كمايلي:
- الشفاء السريري تحقق عند 28مريضا (84،8%)من المجموعةA مقابل 25مريضا (80،6%)من المجموعةB
- الشفاء المخبري شوهد عند30مريضا(90،09%) من المجموعةA مقابل26مريضا (83،8%)من المجموعةB
- فشل العلاج شوهد عند 3مرضى(9،09%)من المجموعةAمقابل 5 مرضى(16،2) من المجموعةBالجدول رقم(9)
- عند الرجوع إلى سجلات المرضى فإن نتائج الزرع عند المرضى الذين فشل لديهم العلاج كما يلي:
- المجموعة A مريضين فطور عفنة بالزرع ومريض واحد شعروية حمراء.
- المجموعة B(5) مرضى لديهم بالزرع مبيضات بيض وهذا يبرر فشل العلاج لديهم حيث تاثير التربينافين يعتبر ضعيف على المبيضات البيض.

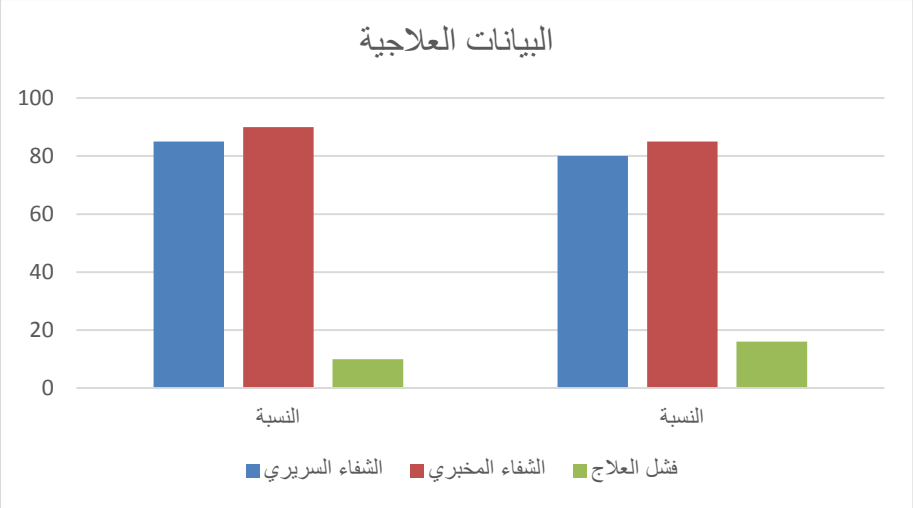
المرضى الذين لم يكملوا العلاج			
المجموعة A		المجموعة B	
العدد	النسبة%	العدد	النسبة%
6	8،15	8	5،20

الجدول رقم(8)

	المجموعة A		المجموعة B	
	العدد	النسبة%	العدد	النسبة%
الشفاء السريري	28	85	25	80
الشفاء المخبري	30	90	26	85
فشل العلاج	5	10	6	16

الجدول رقم(9) نتائج الشفاء السريري والمخبري

المخطط رقم4 يوضح هذه البيانات.



المجموعة A **المجموعة B**

المخطط رقم4:البيانات العلاجية

الآثار الجانبية:

باستجواب المرضى عن الآثار الجانبية خلال فترة العلاج سجل حدوثها عند 5مرضى(12.8%) غثيان عند 4مرضى وصداع عند مريض واحد من المجموعة A

أما المجموعة B فقد لوحظت الآثار الجانبية عند 3مرضى7.6% (صداع عند مريضين وانزعاج هضمي عند مريض واحد) .الجدول رقم 9

المجموعة A		المجموعة B	
العدد	النسبة	العدد	النسبة%
5	1،15	3	6،9

الجدول(9)

الدراسة الإحصائية لنتائج العلاج:

تم تحليل النتائج باستخدام اختبار تحليل الاختلاف anova لتحديد الفعالية العلاجية اعتمادا على الشفاء السريري والشفاء المخبري ولتقييم الفشل بالعلاج حيث اعتمدت قيمة p=0.05 وهكذا فإن أي قيمة ل P-Value أعلى من0.05يعتبرالفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة
أو بتعبير أدق غيرمهم إحصائياوالعكس بالعكسحيث أن قيمة ال P-Value أقل من 0.05
لايعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفةبل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصة
المدروسة المختلفة بين المجموعتين اللتين تتم مقارنتهما(أي أنه مهم إحصائيا).

فرق الفعالية العلاجية تبعا للشفاء السريري:

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
CLINICALA	33	28	0.848485	0.132576
CLINICALB	31	25	0.806452	0.16129

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.028241	1	0.028241	0.192811	0.662113	3.995887
Within Groups	9.081134	62	0.14647			
Total	9.109375	63				

P=0.66و هي اكبر من 0.05 مستوى الدلالة المعتمد و بالتالي لا يوجد فرق احصائي هام بين المجموعتين العلاجيتين بالفعالية العلاجية اعتمادا على الشفاء السريري .

فرق الفعالية العلاجية تبعا للشفاء المخبري:

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
LAB A	33	30	0.909091	0.085227
LAB B	31	26	0.83871	0.139785

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F c rit*
Between Groups	0.079179	1	0.079179	0.709322	0.402906	3.995887
Within Groups	6.920821	62	0.111626			
Total	7	63				

P=0.402و هي اكبر من 0.05 مستوى الدلالة المعتمد و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين المجموعتين العلاجيتين بالفعالية العلاجية اعتمادا على الشفاء المخبري.

مناقشة النتائج:[80][79][78][77]

- العلاج الناجح لفطار الأظافر يشكل تحدي لأخصائي الجلدية ، الأدوية التقليدية مثل الغريسيوفولفين لديه طيف تأثير ضيق و يحتاج فتة أطول للعلاج ، ولديه معدل نكس عالي.
- الكيتوكونازول أكثر فعالية بكثير لكنه يحمل خطر سمية كبدية مما حد من استخدامه.
- الأدوية الأكثر استخداماً في علاج فطار الأظافر : الايتراكونازول و التيربينافين.
- مضادات الفطور هذه هي الأحدث تملك حركية دوائية أفضل مثل سرعة اختراق الصفيحة الظفرية و بقائها في الظفر لمدة أشهر بعد إيقاف العلاج و آثارها الجانبية قليلة.
- الأيتراكونازول لديه طيف تأثير يشمل الفطور الجلدية و الخمائر و العفن و الفطور ثنائية الشكل ، هو فعال من خلال تثبيط أنزيم 14 دي-ميتيلاز السيتوكروم450 p في غشاء الفطر مما يؤدي إلى إيقاف انقلاب اللانوستيرول إلى الإرغوستيرول الذي يشكل مكون هام في غشاء الخلية الفطرية مما يؤدي إلى إيقاف النمو و هو يصل إلى النهاية البعيدة للظفر خلال أسبوعين من بدء العلاج و تبقى في الصفيحة الظفرية 9-12 شهر و هو فعال بشكل متساوي في الإعطاء اليومي أو النبضي .
- التيربينافين ينتمي إلى عائلة أحدث من مضادات الفطور (الأليلامينات) و هو فعال من خلال تثبيط انزيم السكوالين أيبوكسيداز و يمنع الاصطناع الحيوي للإرغوستيرول.
- هو فعال بشكل بدئي بالفطور الجلدية و أقل فعالية للخمائر و العفن و الفطور ثنائية الشكل .
- يصل الصفيحة الظفرية بالأنتشار من رحم الظفر و يبقى فيها مدة30-36 أسبوع بعد إيقاف العلاج ، على الرغم من أنه يعطى عادة بجرعة يومية ، فإن العلاج النبضي بالتيربينافين لفطار الأظافر هو خيار متاح.
- أظهرت دراستنا أن العلاج النبضي به بجرعة 250 مغ مرتين يومياً مدة 7 أيام شهرياً تقارن مع العلاج النبضي بالأيتراكونازول 200مغ مرتين يومياَ 7 أيام شهرياً .
- حيث دخل الدراسة 78مريضا قسموا إلى مجموعتين بشكل عشوائي كل منها تحوي 39مريضا المجموعة الأولى عولجت بالايتراكونازول النبضي والمجموعة الثانية عولجت بالتربينافين النبضي

- بالمقارنة بمعدل الشفاء السريري بين المجموعتين في نهاية فترة المتابعة كانت قيمة P=0.66
- و هي اكبر من 0.05 مستوى الدلالة المعتمد و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين المجموعتين العلاجيتين بالفعالية العلاجية اعتمادا على الشفاء السريري.
- وايضا بالمقارنة بمعدل الشفاء المخبري بين المجموعتين العلاجيتين0.402=p و هي اكبر من 0.05 مستوى الدلالة المعتمد و بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام بين المجموعتين العلاجيتين بالفعالية العلاجية اعتمادا على الشفاء المخبري.
- أي ان كل من الايتراكونازول النبضي والتربينافين النبضي فعال في علاج فطار الأظافر.
- نسبة حدوث الآثار الجانبية في دراستنا كانت اكثر في مجموعة الايتراكونازول12.8 % مقابل7.6%

- كلفة النبضة الواحدة من الايتراكونازول 1540 ل س(العلبة الواحده تحوي 4حبات 100مغ سعرها 220 ل س)
- بينما كلفة النبضة الواحدة من التربينافين 1050 ل س(العلبة الواحدة تحوي 14 حبة 250مغ سعرها 1050 ل س)
- أي ان التربينافين ذو جدوى اقتصادية أكثر من الايتراكونازول في دراستنا.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

سنقارن دراستنا مع دراسة عالمية :

1. **An open randomized comparative study of oral itraconazole pulse and terbinafine pulse in the treatment of onychomycosis**

Minati Mishra[1]، P Panda[2]،[1]Satyabrata Tripathy ،
Sujata Sengupta[1]،Kaushik Mishra[3]
[1] Department of Dermatology and Venereology،
India، Orissa، Cuttack،S.C.B.Medical College
[2] Department of Microbiology، S.C.B.Medical
India، Orissa، Cuttack،College
[3] Department of Community Medicine،
India، Orissa، Cuttack،S.C.B.Medical College

1. دراسة مقارنة سريرية احادية التعمية و عشوائية وأجريت على 120مريض مصابين بفطار الأظافر خلال الفترة الممتده بين آذار 1999وشباط2001

2. 60مريض اختيروا عشوائيا وتم إعطاؤهم ايتراكونازول فمويا100ملغ كبسولتان مرتين يوميا لمدة 7ايام بالشهر والمجموعة الاخرى مؤلفه من60 مريض تم اعطاؤهم تربينافين فمويا250 ملغ حبة واحدة مرتين يوميا لمدة 7ايام بالشهر .

3. أعطي الدوائين بشكل نبضي شهري لمدة 4اشهر.

4. تم تقييم المرضى كل 4اسابيع لمدة 16اسبوع ثم عند الأسبوع 24 والأسبوع 36والاسبوع48

5. النتائج:يوجد شفاء سريري في 82%وشفاء مخبري في90%من مجموعة المرضى المعالجين بالايتراكونازول بينما المجموعة المعالجة بالتربينافين أظهرت شفاء سريري في79%من الحالات

وشفاء مخيري في 87%من الحالات .وهذا الفرق ليس ذو قيمة إحصائية .

6. التوصيات:كل من الايتراكونازول و التربينافين فعال في علاج فطار الأظافر عندما يتم تناولهما بشكل نبضي.
7. التربينافين ذو جدوى اقتصادية اكبر بينما الايتراكونازول ذو طيف تأثير أوسع.

	المجموعة A		المجموعة B	
	دراستنا	الدراسة الهندية	دراستنا	الدراسة الهندية
الشفاء السريري	%٨٤,٨	%٨٢	%٨٠,٦	%٧٩
الشفاء المخبري	%٩٠,٩	%٩٠	%٨٣,٨	%٨٧
فشل العلاج	%٩,٠٩	%١٠	%١٦,٢	%١٣
الاثار الجانبية	%١٥,٥	%١٨	%٩,٦	%٢٢

نلاحظ تقارب بنسب الشفاء السريري والمخبري بين دراستنا والدراسة الهندية .

الآثار الجانبية في دراستنا ظهرت بنسبة أعلى في مجموعة الايتراكونازول بينما في الدراسة الهندية التربينافين كان أكثر تسببا للآثار الجانبية ويمكن تبرير ذلك

بعدم تبليغ المرضى لنا عن الآثار الجانبية كونها أعراض عامة كالصداع أو الانزعاج الهضمي فقد يعزو المريض هذه الأعراض لأسباب أخرى غير المعالجة المتبعة في الدراسة أو التحمل الجيد للدواء بالإضافة إلى صغر حجم العينة المدروسة.

محدودية الدراسة:

نظرا لكون الدراسة تحتاج لمتابعة طويلة الأمد وفترة علاج طويلة،كان جمع عدد كافي من المرضى ومتابعتهم بالشكل الملائم امرأ صعب المنال مما يقوض إمكانية تعميم النتائج والحصول على استنتاج نهائي بتساوي الفعالية العلاجية بين العلاج النبضي التربينافين والعلاج النبضي بالايتراكونازول وبالتالي نحن بحاجة لدراسات أوسع تضم عدد مرضى اكبر مع التزام من المرضى بالمتابعة لفترة كافية لتقييم فعالية العلاج.

الخلاصة:

كل من الايتراكونازول النبضي والتربينافين النبضي فعال في علاج فطار الأظافر لكن التربينافين النبضي ذو كلفة اقتصادية اقل كما أن الآثار الجانبية في دراستنا كانت بنسبة اقل في مجموعة التربينافين.

التوصيات:

- العمل على معالجة فطار الأظافر لأنها تشكل مشكلة صحية ونفسية للمريض في كثير من الأحيان.

- يمكن استخدام التربينافين النبضي كخيار علاجي عند مرضى فطار الأظافر خاصة عند وجود مضاد استطباب للعلاج بالايتراكونازول أو عند وجود مستوى اقتصادي متدني عند المريض.

- العمل على زيادة مطاوعة المرضى والتزامهم بالمعالجة الطبية الموصوفة وتثقيفهم حول المرض والعلاج وأهمية تطبيق الدواء كما وصف لهم مع عدم الاستعجال في رؤية النتائج.

- إجراء دراسات موسعة بالمستقبل حول فعالية التربينافين النبضي في علاج فطار الأظافر وذلك من خلال جمع عدد اكبر من المرضى وامتداد الدراسة لمدة أطول.

References

1. Kaur R، Kashyap B، Bhalla P. Onychomycosis-epidemiology، diagnosis and management. Indian J Med Microbiol 2008;26:108-16.

2. Baran R، Hay R، Haneke E، Tosti A، editors. Onychomycosis: The current approach to diagnosis and therapy. London: Informa Healthcare; 2006.

3. Sehgal VN، Srivastava G، Dogra S، Chaudhary A، Adhikari T. Onychomycosis: An Asian perspective. Skinmed 2010;8:37-45.

4. Midgley G، Moore MK. Nail infections. Dermatol Clin 1996;14:41-9.

5. Andre J، Achten G. Onychomycosis. Int J Dermatol 1987;26:481-90.

6. Zaias N. Onychomycosis. Arch Dermatol 1972;105:263-74

7. Baran R، Hay R، Perrin C. Superficial white onychomycosis revisited. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:569-71.

8. Tosti A، Piraccini BM، Lorenzi S. Onychomycosis caused by nondermatophytic molds: Clinical features and response to treatment of 59 cases. J Am Acad Dermatol 2000;42:217-24

9. Jayayatilake JA، Tilakaratne WM، Panagoda GJ. *Candida* onychomycosis: A mini-review. Mycopathologia 2009;168:165-73.

10. Roberts DT، Taylor WD، Boyle J. British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol 2003;148:402-10.

11. Lecha M‹ Effendy I‹ Feuilhade de Chauvin M‹ Di Chiacchio N‹ Baran R; Taskforce on Onychomycosis Education. Treatment options-development of consensus guidelines. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19 Suppl 1:25-33.

12. Hay RJ. The future of onychomycosis therapy may involve a combination of approaches. Br J Dermatol 2001;145 Suppl 60:3-8.

13. Haldane DJ‹ Robart E. A comparison of calcofluor white‹ potassium hydroxide‹ and culture for the laboratory diagnosis of superficial fungal infection. Diagn Microbiol Infect Dis 1990;13:337-9

14. Tosti A‹ Piraccini BM‹ Lorenzi S‹ Iorizzo M. Treatment of nondermatophyte mold and *Candida* onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:491-7

15. Rigopoulos D‹ Katoulis AC‹ Ioannides D‹ Georgala S‹ Kalogeromitros D‹ Bolbasis I‹ *et al*. A randomised trial of amorolfine 5 % nail solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of *Candida* fingernail onychomycosis. Br J Dermatol 2003;149:151-6.

16. Cribier BJ‹ Bakshi R. Terbinafine in the treatment of onychomycosis: A review of its efficacy in high-risk populations and in patients with nondermatophyte infections. Br J Dermatol 2004;150:414-20.

17. Roberts DT‹ Taylor WD‹ Boyle J. British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol 2003;148:402-10.

18. Lecha M‹ Effendy I‹ Feuilhade de Chauvin M‹ Di Chiacchio N‹ Baran R; Taskforce on Onychomycosis Education. Treatment options-development of consensus guidelines. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19 Suppl 1:25-33

19. Sidou F‹ Soto P. A randomized comparison of nail surface remanence of three nail lacquers‹ containing amorolfine 5%‹ ciclopirox 8% or tioconazole 28%‹ in healthy volunteers. Int J Tissue React 2004;26:17-24.

20. Gupta AK‹ Schouten JR‹ Lynch LE. Ciclopirox nail lacquer 8% for the treatment of onychomycosis: A Canadian perspective. Skin Therapy Lett 2005;10:1-3.

21. Rigopoulos D‹ Katsambas A‹ Antoniou C‹ Christofidou E‹ Balaskas E‹ Stratigos J. Discoloration of the nail plate due to the misuse of amorolfine 5 % nail lacquer. Acta Derm Venereol 1996;76:83-4.

22. Baran R‹ Tosti A‹ Hartmane I‹ Altmeyer P‹ Hercogova J‹ Koudelkova V‹ *et al*. An innovative water-soluble biopolymer improves efficacy of ciclopirox nail lacquer in the management of onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:773-81.

23. Murdan S. Enhancing the nail permeability of topically applied drugs. Expert Opin Drug Deliv 2008;5:1267-82.

24. Pierard GE‹ Pierard-Franchimont C‹ Arrese JE. The boosted antifungal topical treatment (BATT) for onychomycosis. Med Mycol 2000;38:391-2.

25. Malay DS‹ Yi S‹ Borowsky P‹ Downey MS‹ Mlodzienski AJ. Efficacy of debridement alone versus debridement combined with topical antifungal nail lacquer for the treatment of pedal

onychomycosis: A randomized‹ controlled trial. J Foot Ankle Surg 2009;48:294-308.

26. Grover C‹ Bansal S‹ Nanda S‹ Reddy BS‹ Kumar V. Combination of surgical avulsion and topical therapy for single nail onychomycosis: A randomized controlled trial. Br J Dermatol 2007;157:364-8.

27. Landsman AS‹ Robbins AH‹ Angelini PF‹ Wu CC‹ Cook J‹ Oster M‹ *et al*. Treatment of mild‹ moderate‹ and severe onychomycosis using 870- and 930-nm light exposure. J Am Podiatr Med Assoc 2010;100:166-77.

28. Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser. J Cosmet Laser Ther 2011;13:2-5.

29. Manevitch Z‹ Lev D‹ Hochberg M‹ Palhan M‹ Lewis A‹ Enk CD. Direct antifungal effect of femtosecond laser on Trichophyton rubrum onychomycosis. Photochem Photobiol 2010;86:476-9.

30. Watanabe D‹ Kawamura C‹ Masuda Y‹ Akita Y‹ Tamada Y‹ Matsumoto Y. Successful treatment of toenail onychomycosis with photodynamic therapy. Arch Dermatol 2008;144:19-21.

31. Sotiriou E‹ Koussidou-Eremonti T‹ Chaidemenos G‹ Apalla Z‹ Ioannides D. Photodynamic therapy for distal and lateral subungual toenail onychomycosis caused by Trichophyton rubrum: Preliminary results of a single-centre open trial. Acta Derm Venereol 2010;90:216-7.

32. Dai T‹ Tegos GP‹ Rolz-Cruz G‹ Cumbie WE‹ Hamblin MR. Ultraviolet C inactivation of dermatophytes: Implications for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol 2008;158:1239-46.

33. Gupta AK، Ryder JE. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:469-79.

34. Roberts DT، Taylor WD، Boyle J. British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol 2003;148:402-10.

35. Lecha M، Effendy I، Feuilhade de Chauvin M، Di Chiacchio N، Baran R; Taskforce on Onychomycosis Education. Treatment options-development of consensus guidelines. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19 Suppl 1:25-33.

36. Gupta AK، Ryder JE. The use of oral antifungal agents to treat onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:469-79.

37. Gupta AK، Lynch LE، Kogan N، Cooper EA. The use of an intermittent terbinafine regimen for the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:256-62.

38. Takahata Y، Hiruma M، Shiraki Y، Tokuhisa Y، Sugita T، Muto M. Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine (500 mg day for a week). Mycoses 2009;52:72-6.

39. Nakano N، Hiruma M، Shiraki Y، Chen X، Porgpermdee S، Ikeda S. Combination of pulse therapy with terbinafine tablets and topical terbinafine cream for the treatment of dermatophyte onychomycosis: A pilot study. J Dermatol 2006;33:753-8.

40. Sikder AU، Mamun SA، Chowdhury AH، Khan RM، Hoque MM. Study of oral itraconazole and terbinafine pulse therapy in onychomycosis. Mymensingh Med J 2006;15:71-80.

41. Bonsmann G، Schiller M، Luger TA، Ständer S. Terbinafine-

induced subacute cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 2001;44:925-31.

42. Amichai B، Nitzan B، Mosckovitz R، Shemer A. Iontophoretic delivery of terbinafine in onychomycosis: A preliminary study. Br J Dermatol 2010;162:46-50.

43. Bueno JG، Martinez C، Zapata B، Sanclemente G، Gallego M، Mesa AC. *In vitro* activity of fluconazole، itraconazole، voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. Clin Exp Dermatol 2010;35:658-63.

44. Baran R، Feuilhade M، Combernale P، Datry A، Goettmann S، Pietrini P، *et al*. A randomised trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region. Br J Dermatol 2000;142:1177-83.

45. Olafsson JH، Sigurgeirsson B، Baran R. Combination therapy for onychomycosis. Br J Dermatol 2003;149 Suppl 65:15-8.

46. Gupta AK، Lynde CW، Konnikov N. Single-blind، randomized، prospective study of sequential itraconazole and terbinafine pulse compared with terbinafine pulse for the treatment of toenail onychomycosis. J Am Acad Dermatol 2001;44:485-91.

47. Gianni C، Romano C. Clinical and histological aspects of toenail onychomycosis caused by Aspergillus spp.: 34 cases treated with weekly intermittent terbinafine. Dermatology 2004;209:104-10.

48. Gupta AK، Konnikov N، Lynde CW. Single-blind، randomized، prospective study on terbinafine and itraconazole for treatment of dermatophyte toenail onychomycosis in the elderly. J Am Acad

Dermatol 2001;44:479-84.

49. Arenas RJ. Dominguez-Cherit‹ Fernandez LM. Open randomized comparison of itraconazole versus terbinafine in onychomycosis. Int J Dermatol 1995;34:138-43.

50. Tosti A‹ Piraccini BM‹ Stinchi C‹ Venturo N‹ Bardazzi F‹ Colombo MD. Treatment of dermatophyte nail infections: an open randomized study comparing intermittent terbinafine therapy with continuous terbinafine treatment and intermittent itraconazole therapy. J Am Acad Dermatol 1996;34:595-600.

51. Nolting S‹ Brautigam M‹ Weidinger G. Terbinafine in onychomycosis with involvement by non-dermatophytic fungi. Br J Dermatol 1994;130:16-21.

52. Faergemann J‹ Anderson C‹ Hersle K‹ Hradil E‹ Nordin P‹ Kaaman T‹ et al. Double-blind‹ parallel-group comparison of terbinafine and griseofulvin in the treatment of toenail onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1995;32:750-3.

53. Havu V‹ Brandt H‹ Heikkilä H‹ Hollmen A‹ Oksman R‹ Rantanen T‹ *et al*. A double-blind‹ randomized study comparing itraconazole pulse therapy with continuous dosing for the treatment of toe-nail onychomycosis. Br J Dermatol 1997;136:230-4

54. Sigurgeirsson B‹ Billstein S‹ Rantanen T‹ Ruzicka T‹ di Fonzo E‹ Vermeer BJ‹ *et al*. L.I.ON. Study: Efficacy and tolerability of continuous terbinafine (Lamisil) compared to intermittent itraconazole in the treatment of toenail onychomycosis. Lamisil vs. Itraconazole in Onychomycosis. Br J Dermatol 1999;141 Suppl 56:5-14.

55. Gupta AK‹ Ryder JE‹ Johnson AM. Cumulative meta-analysis of systemic antifungal agents for the treatment of onychomycosis. Br J Dermatol 2004;150:537-44.

56. Piraccini BM، Sisti A، Tosti A. Long-term follow-up of toenail onychomycosis caused by dermatophytes after successful treatment with systemic antifungal agents. J Am Acad Dermatol 2010;62:411-4.

57. Cribier BJ، Paul C. Long-term efficacy of antifungals in toenail onychomycosis: A critical review. Br J Dermatol 2001;145:446-52.

58. Srebrnik A، Levtov S، Ben-Ami R، Brenner S. Liver failure and transplantation after itraconazole treatment for toenail onychomycosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:205-7.

59. Lecha M. Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis: Results of an open randomized trial in Spain. Br J Dermatol 2001;145 Suppl 60:21-6.

60. Piérard GE، Piérard-Franchimont C، Arrese JE. The boosted oral antifungal treatment for onychomycosis beyond the regular itraconazole pulse dosing regimen. Dermatology 2000;200:185-7.

61. Rigopoulos D، Katoulis AC، Ioannides D، Georgala S، Kalogeromitros D، Bolbasis I، *et al*. A randomised trial of amorolfine 5 % nail solution nail lacquer in association with itraconazole pulse therapy compared with itraconazole alone in the treatment of *Candida* fingernail onychomycosis. Br J Dermatol 2003;149:151-6.

62. Ginter-Hanselmayer G، Weger W، Smolle J. Onychomycosis: A new emerging infectious disease in childhood population and adolescents. Report on treatment experience with terbinafine and itraconazole in 36 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:470-5.

63. De Doncker P، Decroix J، Pierard GE، Roelant D، Woesternborghs R، Jacqmin P، et al. Antifungal pulse therapy for onychomycosis: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of monthly cycles of 1-week pulse therapy with itraconazole. Arch Dermatol 1996;132:34-41.

64. Matthieu LP، De Doncker، Cauwenbergh G، Woestenborghs R، van de Velde، Janssen PA، et al. Itraconazole penetrates the nail via the nail matrix and the nail bed: an investigation in onychomycosis. Clin Exp Dermatol 1991;16:374-6.

65. Willemsen M، De Doncker P، Willems J، Woestenborghs R، Van de Velde V، Heykants J، et al. Post-treatment itraconazole levels in the nail: new implications for treatment in onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1992;26:731-5.

66. Nahass GT، Sisto M. Onychomycosis: successful treatment with once weekly fluconazole. Dermatology 1993;186:59-61.

67. Baran R، Coquard F. Combination of fluconazole and urea in a nail lacquer for treating onychomycosis. J Dermatolog Treat 2005;16:52-5.

68. Brown SJ. Efficacy of fluconazole for the treatment of onychomycosis. Ann Pharmacother 2009;43:1684-91.

69. Zisova LG. Fluconazole (Fungolon) in the treatment of onychomycosis. Folia Med (Plovdiv) 2004;46:47-50.

70. Scher RK، Breneman D، Rich P، Savin RC، Feingold DS، Konnikov N، *et al*. Once-weekly fluconazole (150، 300، or 450 mg) in the treatment of distal subungual onychomycosis of the toenail. J Am Acad Dermatol 1998;38:S77-86.

71. Fouilloux B. Onychomycosis and quality of life. Ann Dermatol Venerol 2003;130:1257

72. Lubeck DP. Measuring health-related quality of life in onychomycosis. J Am Acad Dermatol 1998;38:S64-

73. Midgley G، Moore MK. Nail infections. Dermatol Clin 1996;14:41-9.

74. Midgley G، Moore MK. Nail infections. Dermatol Clin 1996;14:41-9.

75. Andre J، Achten G. Onychomycosis. Int J Dermatol 1987;26:481-90.

76. Zaias N. Onychomycosis. Arch Dermatol 1972;105:263-74.

77. Gupta AK، Ryder JE. How to improve cure rates for the management of onychomycosis. Dermatol Clin 2003;21:499-505.

78. Thappa DM. Current treatment of onychomycosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2007;73:373-6.

79. Scher RK، Baran R. Onychomycosis in clinical practice: Factors contributing to recurrence. Br J Dermatol 2003;149 Suppl 65:5-9.

80. Ratajczak-Stefańska V. Assessment of mycological and clinical factors on the course and results of treatment of mycotic infections in patients with recurrent onychomycosis. Ann Acad Med Stetin 2003;49:161-71.