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

دراسة مقارنة لفعالية وأمان العلاج بجرعة فموية وحيدة من الفلوكونازول مقابل الإيتراكونازول في مرضى النخالية المبرقشة

A comparative study of the efficacy and safety of single oral dose treatment with fluconazole versus itraconazole in patients with pityriasis versicolor

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا(الماجستير)

في قسم الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق

إعداد طالبة الدراسات العليا: رشا كلثوم

برئاسة:

أ.م.د: منال صلاح الدين محمد.

بإشراف:

م.د: كندة الشوا.

الإهداء

إلى من علمني النجاح والصبر
إلى من افتقده في مواجهة الصعاب
ولم تمهله الدنيا لأرتوي من حنانه.. أبي
وإلى من تتسابق الكلمات لتخرج معبرة عن مكنون ذاتها
من علمتني وعانت الصعاب لأصل إلى ما أنا فيه
وعندما تكسوني الهموم أسبح في بحر حنانها ليخفف من آلامي .. أمي

إلى من كانوا يضيئون لي الطريق
ويساندوني ويتنازلون عن حقوقهم
لإرضائي والعيش في هناء... إخوتي

إلى كل من زرع التفاؤل في دربنا وقدم لنا المساعدات والتسهيلات والأفكار والمعلومات

ربما دون أن يشعر بدوره في ذلك...

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة من وقفة نعود إلى أعوام قضيناها مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهوداً كبيرةً في بناء جيل الغد لتبعث الأمة من جديد...
وقبل أن نمضي تقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا أقدس رسالة في الحياة...
إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة... إلى جميع أساتذتنا الأفاضل

وأخص بالتقدير والشكر م.د كندة الشوا لتفضلها بالإشراف على هذا البحث

ورئيسة قسم الأمراض الجلدية والزهرية أ.م.د منال صلاح الدين محمد.

فهرس المحتويات

الباب الأول ٦
الدراسة النظرية ٧
مقدمة عن النخالية المبرقشة: ٧
السببيات: ٧
التسلسل الزمني لظهور الملاسيزيا: ٨
أصل الملاسيزيا: ١١
التكاثر عند الملاسيزيا: ١١
البنية المجهرية لخميرة الملاسيزيا: ١١
الآلية الإمراضية لخمائر الملاسيزيا: ١٢
الوبائيات: ١٤
التظاهرات السريرية: ١٥
التشخيص: ١٩
النخالية المبرقشة وأشعة وود: ١٩
التشخيص المخبري للنخالية المبرقشة: ١٩
نسيجياً: ٢٠
التشخيص التفريقي: ٢١
العلاج: ٢٢
العلاجات الموضعية: ٢٢
العلاجات الجهازية: ٢٣
السير والإنذار: ٢٤

الآزولات: ٢٥
آلية عمل الآزولات: ٢٦
الإيتراكونازول: ٢٧
الحرائك الدوائية: ٢٧
الاستعمالات: ٢٨
الجرعة: ٢٨
التأثيرات الجانبية: ٣٠
المخاطر والمحاذير: ٣٠
الإيتراكونازول في الحمل والإرضاع: ٣١
التداخلات الدوائية: ٣١
الفلوكونازول: ٣٣
الحرائك الدوائية: ٣٣
الاستعمالات: ٣٤
الجرعة: ٣٤
التأثيرات الجانبية: ٣٥
المخاطر والمحاذير: ٣٦
الفلوكونازول في الحمل والإرضاع: ٣٦
التداخلات الدوائية: ٣٧
الباب الثاني ٣٨
الدراسة العملية ٣٨
مبررات الدراسة: ٣٩
هدف الدراسة: ٣٩

منهجية الدراسة: ٤٠
مكان إجراء الدراسة: ٤٠
مدة الدراسة: ٤٠
تكاليف الدراسة: ٤٠
نوع الدراسة: ٤٠
عينة الدراسة: ٤٠
معايير الدخول في الدراسة: ٤١
معايير الاستبعاد من الدراسة: ٤١
أخلاقيات الدراسة: ٤٢
طريقة إجراء الدراسة: ٤٥
الدراسة الإحصائية: ٤٦
استمارة المريض ٤٧
النتائج: ٤٨
توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج: ٤٨
توزع عينة الدراسة حسب الجنس: ٤٩
توزع العينة حسب الجنس وفق مجموعتي العلاج: ٤٩
توزع عينة الدراسة حسب العمر وفق مجموعتي العلاج: ٥١
توزع عينة الدراسة حسب الفئات العمرية: ٥٢
توزع عينة الدراسة حسب نمط الإصابة: ٥٣
توزع عينة الدراسة حسب نمط الإصابة وفق مجموعتي العلاج: ٥٣
توزع عينة الدراسة حسب حالة المريض وفق مجموعتي العلاج: ٥٤
توزع عينة الدراسة حسب مكان الإصابة وفق مجموعتي العلاج: ٥٥

توزع عينة الدراسة حسب اللون وفق مجموعتي العلاج: ٥٧
توزع العينة في بداية الدراسة حسب درجة الحمامى وفق مجموعتي العلاج: ٥٨
توزع العينة في بداية الدراسة حسب درجة الوسوف وفق مجموعتي العلاج: ٥٩
توزع العينة في بداية الدراسة حسب درجة الحكة وفق مجموعتي العلاج: ٦٠
المرحلة الثانية(بعد أسبوعين من العلاج): ٦١
توزع العينة في المرحلة الثانية حسب نتيجة اختبار KOH وفق مجموعتي العلاج: ٦١
توزع العينة في المرحلة الثانية حسب درجة الحمامى وفق مجموعتي العلاج: ٦٢
توزع العينة في المرحلة الثانية حسب درجة الوسوف وفق مجموعتي العلاج: ٦٤
توزع العينة في المرحلة الثانية حسب درجة الحكة وفق مجموعتي العلاج: ٦٥
التأثيرات الجانبية في المرحلة الثانية: ٦٦
توزع العينة في المرحلة الثانية حسب الشفاء وفق مجموعتي العلاج: ٦٧
دراسة علاقة الشفاء مع متغيرات الدراسة: ٦٨
المرحلة الثالثة(بعد ٨ أسابيع من العلاج): ٧١
توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب نتيجة اختبار KOH وفق مجموعتي العلاج: ٧١
توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب درجة الحمامى وفق مجموعتي العلاج: ٧٢
توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب درجة الوسوف وفق مجموعتي العلاج: ٧٣
توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب درجة الحكة وفق مجموعتي العلاج: ٧٤
توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب النكس وفق مجموعتي العلاج: ٧٥
دراسة علاقة النكس مع متغيرات الدراسة: ٧٦
مناقشة النتائج وتحليلها: ٧٩
مقارنة مع الدراسات العالمية: ٨٣
صور لبعض مرضى الدراسة: ٨٨

الاستنتاج: ٩٢
التوصيات والاقتراحات: ٩٢
المراجع ٩٣



الباب الأول

الدراسة النظرية

مقدمة عن النخالية المبرقشة:

فطار جلدي سطحي شائع تسببه خمائر الملاسيزيا، يتميز بظهور بقع وسفية مفرطة أو ناقصة التصبغ، تصيب بشكل أساسي الجذع والرقبة والأطراف القريبة.

عادةً ما يتم تشخيص النخالية المبرقشة سريرياً، وقد يساعد الفحص المجهري للوسوف المعاملة بهيدروكسيد البوتاسيوم *(KOH)* بتشخيص الحالات المشكوك فيها.

تستجيب النخالية المبرقشة للعلاج بكل جيد، ومع ذلك تحتاج عادةً لعلاج صيانة طويل الأمد بسبب معدل النكس العالي.[١]

السببيات:

ينتج المرض عن عضيات ثنائية الشكل محبة للدسم من جنس الملاسيزيا، عرفت سابقاً باسم الوبيغاء (*Pityrosporum*).[١]

تم التعرف على أربعة عشر صنفاً لخمائر الملاسيزيا. وتعتبر الملاسيزيا الفرفرية *(Malassezia furfur)*، والملاسيزيا المتغصّنة *(Malassezia sympodialis)*، والملاسيزيا الكروية *(Malassezia globosa)* الأصناف الأشيع التي تم عزلها لدى مرضى النخالية المبرقشة.[٢]

التسلسل الزمني لظهور الملاسيزيا: (الجدول رقم ١)

كان العالم *Eichste* أول من لاحظ وجود أشكال خمائرية وخيطية معاً في الوسوف المأخوذة من آفات النخالية المبرقشة في عام ١٨٤٦ ووصف فطور الملاسيزيا الموجودة فيها دون أن يسميها.[٣]

بينما قام *Robin* في عام ١٨٥٣ بتسمية هذه الفطور فأطلق عليها اسم البويغاء النخالية *Microsporum furfur*.[٤]

وفي عام ١٨٨٩ استبدل *Ballon* التسمية السابقة باسم الملاسيزيا النخالية *Malassezia furfur* واعتبرها العامل المسبب للنخالية المبرقشة.[٥]

من ناحية أخرى، عرف *Sabouraud* عام ١٩٠٤ جنساً جديداً سماه الوبيغاء *Pityrosporum* وصف به الخمائر المتواجدة في إصابات التهاب الجلد المثي والنخالية الرأسية،[٦] حيث كشفت فحوص متكررة أجراها على الوسوف المأخوذة من الآفات السابقة الذكر وجود أشكال خمائرية فقط في هذه الوسوف دون أن يترافق وجودها مع أشكال خيطية.[٧] بيد أنه تم استبدال الاسم السابق باسم الوبيغاء البيضوية *Pityrosporum ovale* من قبل *Chalmers* و*Castellani* في عام ١٩١٣.[٨]

ثم جاء *Panja* في عام ١٩٢٧ ليحدد التشابه بين الملاسيزيا والوبيغاء البيضوية، واعتبرهما جنساً واحداً وسماهما الملاسيزيا النخالية و الملاسيزيا البيضوية *Malassezia ovale*.[٩]

عزل *Weidman* في عام ١٩٢٥ خمائر من جلد وحيد القرن تشبه من حيث الشكل الوبيغاء البيضوية وتتميز عنها بأنها لا تحتاج للمواد الدسمة من أجل نموها وسماها الوبيغاء الجلدية الثخينة *Pityrosporum pachydermatis*.[١٠] كما عزل *Gustafon* خمائر مماثلة من الأذن الخارجية للكلاب سماها الوبيغاء الكلبية *Pityrosporum canis*،[١١] ولاحقاً اعتبر اسمها مرادفاً للوبيغاء الجلدية الثخينة.[٧،١٢]

من جهة أخرى، أضاف *Gordon* نوعاً جديداً من الملاسيزيا هو الوبيغاء الدويرية *Pityrosporum orbiculare* الذي عزل من جلد الإنسان، ويمتاز باعتماده على الدسم وبشكله الكروي.[١٣]

تم العمل فيما بعد على تطوير تحديد الأنواع التي تنتمي لجنس الملاسيزيا والذي كان يعتمد سابقاً على الصفات الشكلية فقط، وبدأ المختصون بالفطور الاعتماد على معايير أخرى.

في عام ١٩٩٠ عرف *Simmons* و *Gueho* نوعاً جديداً من الملاسيزيا هو الملاسيزيا المتغضنة والتي تتميز بالبراعم المتغضنة وبمحتوى C+G من الأسس الآزوتية أقل مما تحويه الملاسيزيا النخالية، حيث يشكل ٥٤% لدى خمائر الملاسيزيا المتغضنة، و٦٦% لدى خمائر الملاسيزيا النخالية.[١٤]

بينما عرف *Gueho* و *Guilliot* في عام ١٩٩٥ سبعة أنواع من الملاسيزيا اعتماداً على التقانات الجزيئية والدراسات السيرولوجية ودراسات البنية المستدقة وهي: الملاسيزيا النخالية، الملاسيزيا المتغضنة، الملاسيزيا الكروية، الملاسيزيا الجلدية الثخينة، الملاسيزيا المحددة *Malassezia restricta*، الملاسيزيا الأبتوزية *Malassezia obtusa*، الملاسيزيا السلوفية *Malassezia sloffiae*.[١٥]

في عام ٢٠٠٣ تم استخدام تقانات تحديد تسلسل الدنا الريبي لتحديد أنواع جديدة من الملاسيزيا وهي:

الملاسيزيا اليابانية *Malassezia japonica*، والملاسيزيا الجلدية *Malassezia dermatis* اللتان عزلتا من التهاب الجلد التأتبي.[١٦،١٧]

الملاسيزيا ياماتونزيز *Malassezia yamatoensis* التي عزلت من المصابين بالتهاب الجلد المثي.[١٨]

الملاسيزيا القزمة *Malassezia nana*.[١٩]

الملاسيزيا الخيلية Malassezia equine و الملاسيزيا الماعزية Malassezia caprae اللتان عزلتا من أنواع مختلفة من الحيوانات.[٢٠]

وفي عام ٢٠١٠ كان آخر ما عزل من أنواع الملاسيزيا المتمثلة بالملاسيزيا الأرنبية *Malassezia cuniculi* من الأرانب بفضل *Cabanes*.[٢١]

الجدول رقم ١: التسلسل الزمني لعائلة الملاسيزيا حسب تاريخ عزلها.[٢٢،٢١]

أنواع الملاسيزيا	تاريخ العزل	المضيف
M. furfur	*Robin-Baillon 1889*	الإنسان، القطط، الكلاب
M.Pachydermatis	*Weidman 1925*	الإنسان، القطط، الكلاب، الخنزير، وحيد القرن
M.sympodialis	*Simmons and Gueho 1990*	الإنسان، الخراف، الخيول، الكلاب
M.globosa	*Midgley et al.1996*	الإنسان، القطط، الكلاب
M.sloffia	*Guillot et al. 1996*	الإنسان، الخنزير
M.obtusa	*Gueho et al.1996*	الإنسان، الكلاب
M.restricta	*Gueho et al.1996*	الإنسان، الكلاب
M.dermatis	*Sugita et al. 2002*	الإنسان
M.japonica	*Sugita et al. 2003*	الإنسان
M.nana	*Herari et al.2004*	القطط، البقر
M.yamatoensis	*Sugita et al.2004*	الإنسان
M.caprae	*Cabanese et al.2007*	الماعز، الخيول

M.equine	*Cabanese et al.2007*	الخيول، البقر
M. cuniculi	*Cabanese et al.2010*	الأرانب

أصل الملاسيزيا:

تنتمي خمائر الملاسيزيا إلى مملكة الفطريات *kingdom Fungi*، شعبة الفطريات الناقصة *phylum Deuteromycota*، صف الفطريات البرعمية *class Blastomycetes*، رتبة *order Cryptococcales*، عائلة المستخفيات *family Cryptococcaceae*.[٢٣]

التكاثر عند الملاسيزيا:

تتكاثر خمائر الملاسيزيا لاجنسياً بالبرعمة من نمط برعمة وحيدة القطب. حيث تتشكل البراعم من قاعدة عريضة أو ضيقة، وتنفصل الخلية البنت عن الخلية الأم بتشكيلها لحاجز مؤلف من عدة طبقات بين الخلية الأم والخلية البنت، ثم تنفصل عنها بالانشطار تاركة ندبة برعمية أو مايدعى طوق *collorate* في مكان نشوء الخلية البنت، وتبقى هذه الندب علامة بارزة على الخلية الأم.[٢٤]

البنية المجهرية لخميرة الملاسيزيا:

يمكن أن تأخذ الخلايا الخمائرية شكل قارورة أو كروي أو بيضوي أو أسطواني. وتتميز خلايا الملاسيزيا بوجود *غشاء protoplasmic* متغصن وجدار خلوي متعدد الطبقات مؤلف من مانوبروتين بنسبة ٧٥- ٨٠%، وليبيدات بنسبة ١٥- ٢٠%، وكيتين بنسبة ١- ٢%.[٢٤]

الآلية الإمراضية لخمائر الملاسيزيا:

تعد الملاسيزيا جزءاً من الفلورا الطبيعية للجلد خاصةً في مناطق الجسم الغنية بالزهم. يمكن لهذه الخمائر الرمية أن تتحول إلى الشكل الخيطي الممرض بتأثير عدة عوامل تتضمن: الاستعداد الوراثي، الحرارة والرطوبة، التثبيط المناعي، سوء التغذية، تطبيق مستحضرات زيتية وكريمات على الجلد، إضافةً إلى سوء استعمال الستيروئيدات وداء كوشينغ.[٢٥،٢٦]

تلعب الملاسزيا دوراً في الآلية المرضية لأمراض جلدية عديدة تتضمن: النخالية المبرقشة، التهاب الأجربة بالملاسيزيا، التهاب جلد مثي، صداف، التهاب جلد تأتبي، الورام الحليمي الشبكي المتلاقي.[٢٧] وتعتبر النخالية المبرقشة الخمج الأكثر شيوعاً الذي تسببه الملاسيزيا.[٢٨]

وضعت العديد من النظريات لتفسير اضطرابات التصبغ في آفات النخالية المبرقشة المتمثلة بفرط أونقص التصبغ. حيث يوجد عدة آليات لكلا الحالتين كالتالي:

الآليات المقترحة لنقص التصبغ:

١- تنتج الملاسيزيا مركباً يدعى بتيرياسترين pityriacitrin الذي يمتص الأشعة فوق البنفسجية مما قد يسبب نقصاً في التصبغ في النخالية المبرقشة.[٢٩]

٢- أذية الخلايا الميلانينية وتثبيط التيروزيناز بواسطة الحموض ثنائية الكربوكسيل

(azelaic acid, oleic acid, and vaccinic acid) خاصة حمض الأزليك التي تنتجها الملاسيزيا الفرفرية. وقد تفسر هذه النظرية سبب استغراق عملية إعادة التصبغ أشهر إلى سنوات بعد الشفاء[٢٦،٣٠]

إن التعرض لأشعة الشمس يحرض إنتاج حمض الأزليك مما يسبب ظهور آفات ناقصة الصباغ في تلك المناطق،[٢٦] بيد أنه تم لحظ آفات نخالية ناقصة الصباغ في المناطق غير المعرضة للشمس كالمنطقة التناسلية.[٣١]

٣- تم العثور بواسطة المجهر الإلكتروني على كرات من الدسم داخل وخارج الخلايا في الطبقة القرنية، والتي يعتقد أن لها دوراً بتصفية الأشعة فوق البنفسجية.

تستمر هذه المادة الدهنية لبضعة أسابيع بعد العلاج وهذا يتوافق مع استمرار نقص التصبغ لمدة ٣-٤ أسابيع بعد الشفاء.[٣٢]

ومن النظريات الأخرى التي تفسر نقص التصبغ: دور الوسوف بالوقاية من تدبغ الجلد المصاب، ترقق الطبقة القرنية، فقدان حبيبات الميلانين،[٣٣] تخرب معقدات الميلانوزوم داخل اللايزوزومات، صغر الميلانوزومات والحبيبات الميلانينية، نقص نقل الميلانوزومات إلى الخلايا الكيراتينية المجاورة.[٣٤]

الآليات المقترحة لفرط التصبغ:(الجدول رقم 2)

وجود جسيمات ميلانينية كبيرة،[٣٥] سماكة الطبقة القرنية،[٣٦] زيادة الخيوط الموترة بالطبقة الحبيبية،[٣٧] فرط تصبغ تالي للالتهاب.[٣٨،٣٩]

وُجد زيادة بالسيتوكينات مثل الإنترلوكين(*IL*)- ١α و*IL-6* و عامل النخر الورمي α والإندوتيلين-١ في الآفات مفرطة التصبغ،[٤٠] كما وُجد زيادة بالرشاحة الالتهابية اللمفية حول أوعية الأدمة في الآفات مفرطة التصبغ مقارنة بالآفات ناقصة الصباغ والتي لها دور بتحريض إنتاج الميلانين.[٣٨،٣٩]

كانت أبواغ الملاسيزيا وخيوطها أكثر عدداً في الآفات مفرطة التصبغ مقارنة مع الآفات ناقصة التصبغ. أما بالنسبة لعدد الجسيمات الميلانينية فقد كان متماثلاً تقريبًا بين الآفات مفرطة التصبغ ومناطق الجلد السليم.[٣٦]

الجدول رقم 2: النظريات المقترحة لفرط التصبغ.[٤١]

Theory
Thickened stratum corneum
Granular layer contains increased tonofilaments
Abnormally large melanosomes
Increased number of hyphae and spores
Cytokine production-IL-1α, IL-6, TNF-α and ET-1
Perivascualr lymphocytic inflammatory infiltrate in dermis stimulates melanogenesis

IL: Interlekuin, TNF-α: Tumor necrosis factor alpha, ET: Endothelin

الوبائيات:

- تحدث النخالية المبرقشة بتواتر أكبر في المناطق ذات الحرارة والرطوبة العالية، حيث تبلغ نسبة الإصابة ٥٠% مقابل نسبة ١.١% في المناطق الباردة.
- تصيب النخالية المبرقشة كل الأعراق بنسب متساوية، إلا أن التبدلات اللونية للآفات تكون أوضح عند الأشخاص ذوو البشرة الداكنة.

- لاتوجد سيطرة لجنس معين.
- أكثر ما يصيب هذا المرض المراهقين وصغار البالغين حيث تكون الغدد الدهنية ذات فعالية عالية في إفراز الزهم.[٤٢]

التظاهرات السريرية:

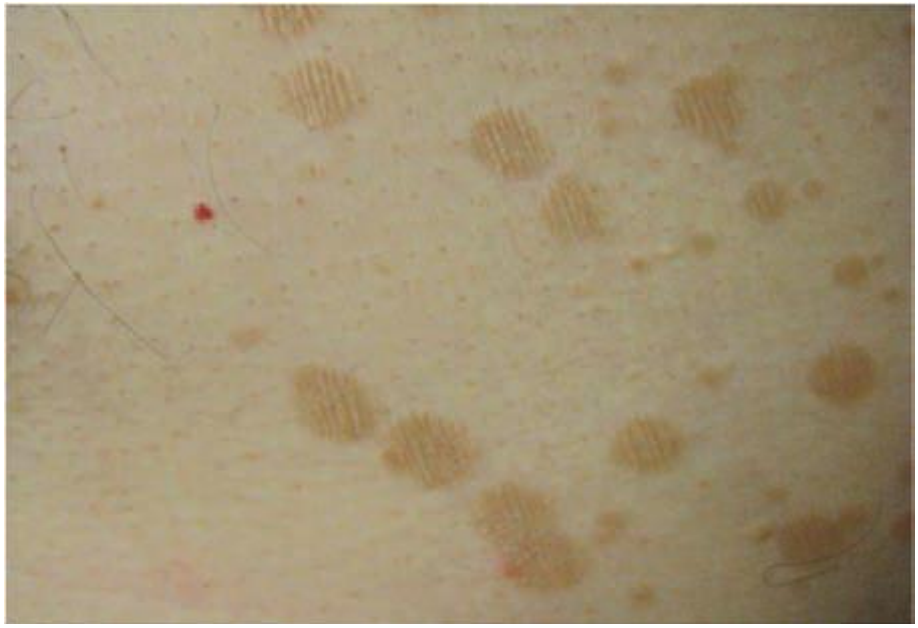
قد تأخذ النخالية المبرقشة ثلاثة أشكال إضافةً إلى الشكل الضموري النادر:[٤٣]

الشكل الأول: هو الأشيع، يتظاهر ببقع مدورة إلى بيضوية حدودها واضحة تتلاقى مع بعضها مشكلةً لطخ غير منتظمة، ذات سطح مجعد أحياناً(الشكل رقم ١)، عليها وسوف ناعمة تشبه الغبار أو النخالة تصبح أوضح بعد كشط الجلد أو تمطيطه.[٤٢،٤٤]

قد تكون هذه البقع مفرطة التصبغ(الشكل رقم ٢)، أو ناقصة التصبغ(الشكل رقم ٣)، أو حمامية(الشكل رقم ٤)، وقد نجد تراكباً بين هذه الألوان الثلاثة فتدعى النخالية المبرقشة ثلاثية التلون *"trichrome pityriasis versicolor"*.[٤٥]

يكون المرض عادة لا عرضي وقد يحدث حكة خفيفة، لكن معظم المرضى يشكون من الانزعاج بسبب التغير اللوني وليس بسبب الأعراض.[٤١]

وتصيب النخالية المبرقشة بشكل نموذجي الصدر وأعلى الظهر والكتفين. إضافة إلى احتمال إصابة أماكن أخرى كالوجه، الفروة، الذراعين، الساقين، الثنيات، المنطقة التناسلية، هالة الثدي، الراحتين والأخمصين.[٤٦،٤٧]



الشكل رقم ١: آفات نخالية مبرقشة ذات سطح مجعد.[٤٢]



الشكل رقم ٢: النمط المصطبغ للنخالية المبرقشة.[٤٤]

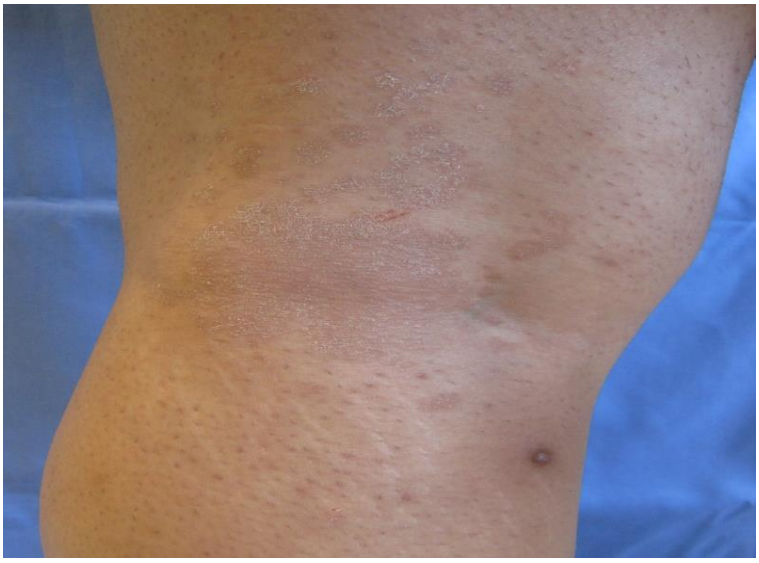


الشكل رقم ٣: النمط القاصر للنخالية المبرقشة على الوجه.[٤٤]



الشكل رقم ٤: آفات نخالية مبرقشة حمامية مع وسوف ناعمة.[٤٤]

الشكل الثاني: هو الشكل المقلوب *Inverse* (الشكل رقم ٥)، حيث يأخذ توزع مختلف بالكامل فيصيب مناطق الثنيات أو الوجه أو مناطق معزولة من الأطراف. و يشاهد هذا الشكل من النخالية المبرقشة غالباً عند المرضى مثبطي المناعة.[٤٣]



الشكل رقم ٥: الشكل المقلوب للنخالية المبرقشة، لويحات بنية وسفية في الحفرة المأبضية.[٤٨]

الشكل الثالث: ناجم عن إصابة الجراب الشعري بخمج الملاسيزيا. ويتظاهر بشكل حطاطات أو بثرات حمامية حول جرابية، تتوضع بشكل نموذجي على الصدر والظهر والأطراف.

وتتضمن العوامل المؤهبة له السكري، الرطوبة العالية، العلاج بالستيروئيدات أو الصادات، التثبيط المناعي.[٤٣]

الشكل الضموري: هو شكل نادر، يتظاهر بآفات ضامرة مدورة إلى بيضوية، عاجية اللون إلى حمامية، قد يكون سطحها مجعد. ويكون الضمور محدوداً فقط بمكان الجلد المصاب بالنخالية.[٤٩،٥٠] (الشكل رقم 6).

يظهر هذه الشكل عادةً عند المرضى مستعملي الستيروئيدات الموضعية نتيجة خطأ تشخيصي أو لعلاج حالة مرضية تتطلب استعمال واسع للستيروئيد الموضعي؛[٤٩،٥١] ومع ذلك تم تشخيص حالات من نخالية مبرقشة ضامرة دون قصة استعمال ستيروئيدات موضعية.[٥٢]



الشكل رقم 6: الشكل الضموري للنخالية المبرقشة.[٥١]

التشخيص:

إن المظهر السريري للنخالية المبرقشة مميز عادةً، ويتم دعم التشخيص السريري بواسطة الفحص بأشعة وود و تأكيده عن طريق الفحص المجهري للوسوف بعد معاملتها بهيدروكسيد البوتاسيوم *(KOH)*؛ أما الزرع الفطري نادراً مايكون ضرورياً ويحتاج إلى أوساط تحوي دسماً (مثل زيت الزيتون) حتى تنمو خمائر الملاسيزيا.[٤٢]

النخالية المبرقشة وأشعة وود:

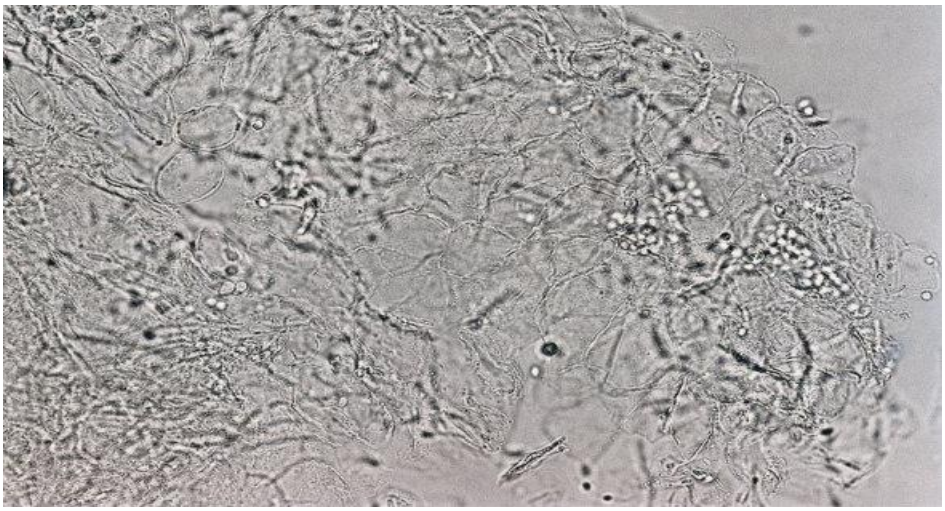
قد يظهر فحص آفات النخالية بأشعة وود (365) نانومتر تألقاً أصفراً برتقالياً، والذي يعتقد أنه ناجم عن إفراز خمائر الملاسيزيا ل *Pteridine*، أو تظهر الآفات أغمق من الجلد السليم المجاور.[٤٢]

التشخيص المخبري للنخالية المبرقشة:

يظهر الفحص المجهري للوسوف بعد معاملتها بهيدروكسيد البوتاسيوم *(KOH)* خمائراً كرويةً سميكة الجدار يقيس قطرها (٢-٨) ميكرومتر، إضافةً إلى رؤية الشكل الأفطوري المجزأ إلى خيوط قصيرة بعرض (٢-٥) ميكرومتر وطول يصل حتى ٢٥ ميكرومتر، وهو المشخص للمرض؛ فتعطي

المظهر المميز مجهرياً وهو مظهر السباكيتي وكرات اللحم *(spaghetti and meatballs)* أو مظهر الموز والعنب *(bananas and grapes)*[٥٣] (الشكل رقم 7).

ويمكن أن نضيف لهيدروكسيد البوتاسيوم ملونات مثل ملون الحبر الأزرق، ملون *Parker*، ملون زرقة الميتلين، أو ملون *Swartz–Medrik* وذلك لرؤية الفطر بشكل أوضح.[٥٤]



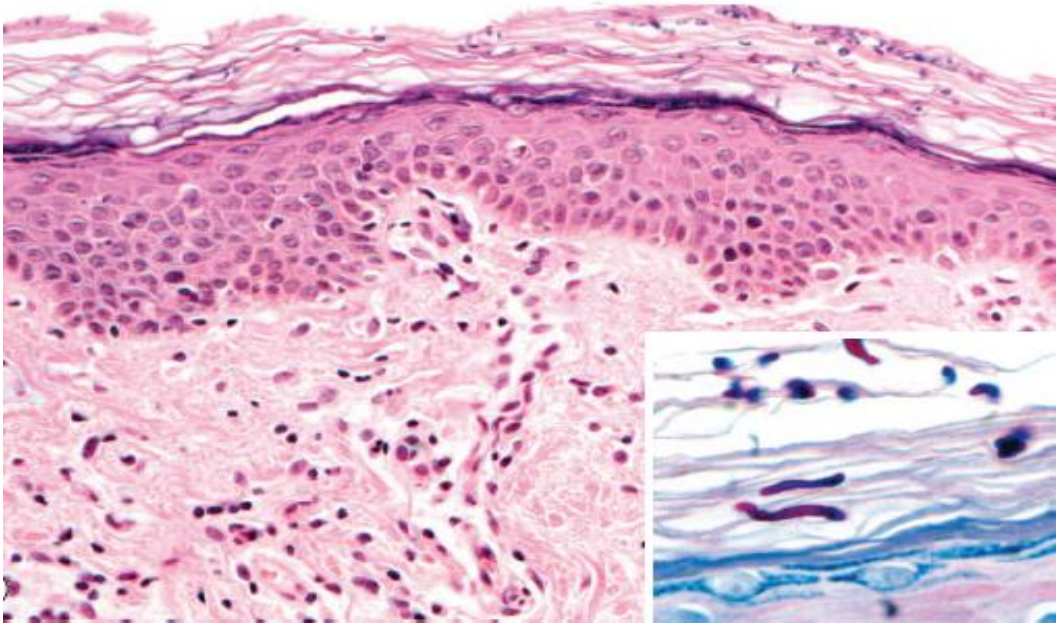
الشكل رقم 7: محضر من وسوف نخالية مبرقشة معامل بهيدروكسيد البوتاسيوم يظهر عناقيد من خمائر وخيوط فطرية قصيرة.[٤٤]

نسيجياً:

يمكن مشاهدة الخمائر الفطرية بملون الهيماتوكسلين إيوزين لوحده، ويتم تعزيز رؤيتها بواسطة كاشف شيف الدوري (*PAS*). حيث نجد عناقيد من خلايا خمائرية بيضوية متبرعمة وخيوط قصيرة ذات حواجز متفرعة أحياناً ضمن الطبقة المتقرنة[٤٢] (الشكل رقم 8).

كما نشاهد فرط تقرن، خطل تقرن، شواك خفيف، ورشاحة التهابية خفيفة تتضمن خلايا بدينة في أعلى الأدمة.

يظهر التنميط المناعي للرشاحة خلايا تائية ذاكرة مسيطرة، وتجمع خلايا بالعة، وقلة الخلايا البائية.[٥٥]



الشكل رقم 8: الخمائر والخيوط الفطرية القصيرة للنخالية المبرقشة في الطبقة المتقرنة، مع تلوين PAS (الصورة الجانبية).[٤٤]

التشخيص التفريقي:

البهاق.

الكلف.

التهاب الجلد المثي.

النخالية الوردية.

سعفة الجسد.

السفلس الثانوي.

داء البنتا.

الوذح.

يتم عادةً تفريق النخالية المبرقشة عن الآفات المشابهة لها سريرياً. حيث تغيب الوسوف بشكل كامل في كل من البهاق والكلف، بينما يبدي التهاب الجلد المثي وسعفة الجسد والنخالية الوردية والسفلس الثانوي وداء البنتا تبدلات التهابية أشد مما نراه في النخالية المبرقشة. يقلد الوذح الشكل المقلوب للنخالية المبرقشة من ناحية التبدلات الصباغية والوسوف، لكن آفات الستلايت فيه أقل شيوعاً، إضافةً إلى تألقها بأشعة وود باللون الأرجواني.[٥٣]

العلاج:

يعتبر العلاج الموضعي للنخالية المبرقشة كاف للحالات الموضّعة و الخفيفة، بينما قد يكون العلاج الجهازي ضرورياً للحالات المنتشرة، أو الشديدة، أو الناكسة، أو بحال فشل العلاج الموضعي.[٥٦]

العلاجات الموضعية:

تفيد الآزولات الموضعية في علاج النخالية المبرقشة، وتطبق عادة لمدة أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع حتى الشفاء.[٥٧] لكن حالياً يوجد أدلة حول فعالية تطبيق هذه العلاجات الموضعية لفترات أقصر حيث أن العضية تموت بسرعة بعد التعرض للآزولات، لكن بسبب ثخانة جدار خلية الملاسيزيا لا يتم إزالتها بسرعة من البشرة مما يعطي انطباعاً كاذباً باستمرار الخمج.[٥٨،٥٩]

يملك الكيتوكونازول الفعالية الأقوى ضد الملاسيزيا في المختبر، لذلك يعتبر العلاج الموضعي الأمثل للنخالية المبرقشة.[٢٨]

تتضمن الخيارات العلاجية الأخرى: تيربينافين،[٦٠] سيكلوبيروكس أولامين،[٦١] سلفاسيتاميد الصوديوم،[٦٢] تاكروليموس،[٦٣] والأدوية المضادة للزهم مثل زنك البيريثيون، سلفيد السيلينيوم، وحمض الساليسليك.[٦٢،٢٨]

العلاجات الجهازية:

يعتبر الإيتراكونازول، والفلوكونازول، والكيتوكونازول العلاجات الفموية الأمثل للنخالية المبرقشة ويمكن استخدامها بجرعات علاجية مختلفة:[٦٤]

إيتراكونازول جرعة (٢٠٠-٤٠٠) ملغ يومياً لمدة ثلاثة إلى سبعة أيام[٦٥،٤٢] أو جرعة وحيدة (400) ملغ.[٦٦]

فلوكونازول جرعة(١٥٠-٣٠٠) ملغ بالأسبوع لمدة أسبوعين إلى أربعة أسابيع[٦٤،٤٢] أو جرعة وحيدة (٤٠٠) ملغ.[٦٧]

كيتوكونازول جرعة ٢٠٠ ملغ يومياً لمدة سبعة إلى عشرة أيام أو جرعة وحيدة (٤٠٠) ملغ.[٦٨،٤٢]

ومن العلاجات الأخرى المقترحة: *Pramiconazole*[٦٩] و *Sertaconazole*[٧٠] والعلاج الضوئي الديناميكي.[٧٢،٧١]

يعتبر الإيتراكونازول العلاج الفموي الأمثل للنخالية المبرقشة، ويمثل الفلوكونازول بديلاً فعالاً.[٢٨]

لكن يوصى باستعمال الفلوكونازول بدل الإيتراكونازول بسبب التداخلات الدوائية للأخير.[٧٣]

لم يعد الكيتوكونازول الفموي يستعمل في علاج الإنتانات الفطرية الجلدية وذلك لخطورة تسببه بأذية كبدية شديدة وبمشاكل بالغدة الكظرية، إضافةً إلى تداخلاته الدوائية الضارة التي تفوق فائدته في علاج هذه الحالات.[٧٤]

من ناحية أخرى، لا يوصى باستعمال التيربينافين، والذي هو أليل أمين، في علاج الأمراض الناجمة عن الملاسيزيا لأنه لايفرز مع العرق، وقد لايصل إلى تراكيز علاجية كافية في الطبقة المتقرنة.[٧٧،٧٦،٧٥]

السير والإنذار:

إن النخالية المبرقشة ذات إنذار ممتاز، فهي قابلة للعلاج رغم نسبة النكس العالية.[٧٨]

وتجدر الاشارة إلى أن النخالية المبرقشة غير معدية لأن الفطر المسبب هو من الفلورا الطبيعية للجلد.[٧٩]

يمكن تصنيف السير السريري للنخالية المبرقشة وفق ما يلي: نخالية مبرقشة مع شفاء سريري ومخبري، نخالية مبرقشة ناكسة، ونخالية مبرقشة مزمنة.[٨٠]

تزمن النخالية المبرقشة بحال عدم علاجها، لكن قد يختلف التعبير السريري عنها مع الوقت كاختلاف امتدادها.[٥٣]

قد تستغرق استعادة اللون الأصلي للمنطقة المصابة بعد العلاج الناجح عدة أشهر، مما يقود لاعتقاد المريض بأن العلاج قد فشل. لكن ما يدل على استمرار الخمج والحاجة لمزيد من العلاج هو استمرار الوسوف و المظهر المجهري المميز(منظر السباكيتي وكرات اللحم).

تنكس النخالية المبرقشة بشكل شائع، وخاصة بأشهر الصيف. وعادة تكون إعادة العلاج الفعال سابقاً ناجحةً، بينما بحال النكس المتكرر قد يفيد الاستعمال الشهري للأدوية الموضعية أو الفموية في منع الهجمات لاحقاً.[٨١]

قد يصعب إبعاد العوامل المؤهبة للنكس كالإفراز الزهمي، والتعرق المفرط، والحرارة والرطوبة العالية؛ إضافةً إلى احتمال وجود عامل وراثي مؤهب، مما قد يؤدي إلى صعوبة تحقيق شفاء دائم والحاجة للمعالجة الوقائية.[٨٢]

من ناحية أخرى، إن الأبحاث التي تُقيم فائدة العلاج الوقائي بمضادات الفطور ما زالت محدودة.

حيث بينت الأبحاث أن الاستعمال الموضعي لسلفيد السيلينيوم قلل نسبة النكس من ٨٢% إلى ٢٠% بعد استعماله مرة كل ثلاثة أشهر لمدة سنتين.[٨٣] كما ذُكر فائدة الاستعمال الوقائي لشامبو كيتوكونازول ٢% لمدة ٣ أيام ببداية فصل الصيف.[٨٤]

من جانب آخر، أظهرت الأبحاث أيضاً أن الاستعمال الفموي للإيتراكونازول بتركيز ٢٠٠ ملغ مرتين باليوم لمدة يوم واحد من كل شهر لمدة ٦ أشهر بحال النكس المتكرر أدى إلى القضاء على الفطور بنسبة ٨٨% مقابل ٥٧% في مجموعة الشاهد.[٨٢]

ويظهر الجدول التالي قائمة بالعلاجات المقترحة للنخالية المبرقشة:(الجدول رقم 3)

الجدول رقم 3: جرعات الأدوية الموضعية والجهازية لعلاج النخالية المبرقشة والوقاية من نكسها.[٧٣]

Table II. *Dosage regimens of topical and oral treatment for pityriasis versicolor*[a]

Compounds	Formulation	Dose regimen
Topical treatments		
Antifungals agents		
Ketoconazole	2% shampoo	Once daily for 5 days. Prophylactic treatment once daily up to 3 days in the beginning of the summer season
	2% cream	1–2 times daily
Ciclopirox olamine	1.5% shampoo	2 times weekly for 2 weeks
Miconazole	Cream	Twice daily
Clotrimazole	Cream	Twice daily for 2 weeks
Terbinafine	Cream, gel	Twice daily for 1 week
Miscellaneous products		
Selenium sulphide	2.5% shampoo	Once daily for 3 days followed by the same procedure one week later. Maintenance therapy once every 3rd month
Zinc pyrithione	1% shampoo	2–3 times weekly
Propylene glycol	50% in water	Twice daily for 2 weeks
Systemic treatment		
Fluconazole		300 mg weekly for 2–3 weeks
Fluconazole		Single dose of 400 mg
Itraconazole		200 mg daily for 1 week or 100 mg daily for 2 weeks. Maintenance treatment with 200 mg twice daily once a month
Itraconazole		Single dose of 400 mg

[a]Treatment objectives were mycological and/ or clinical cure.

الآزولات:

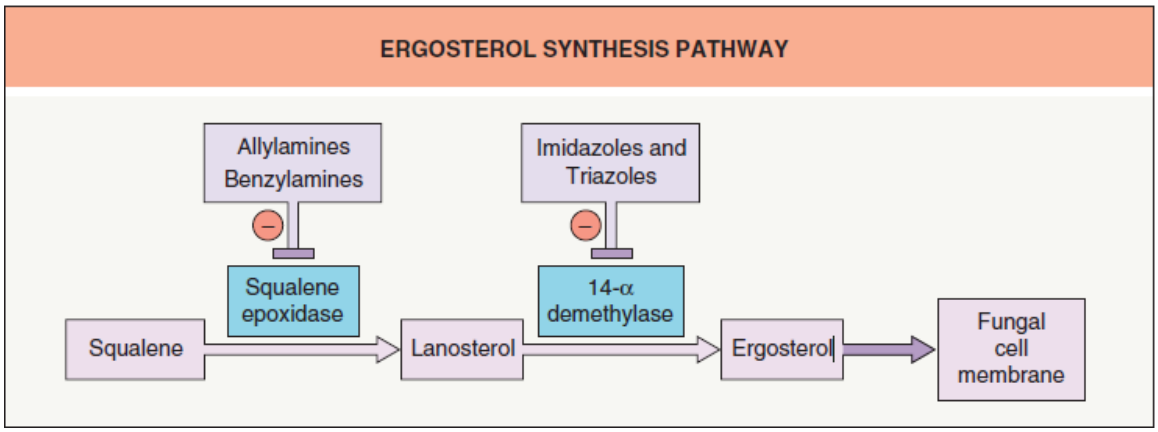
تنقسم الآزولات الجهازية استناداً إلى عدد ذرات النتروجين في الحلقة الخماسية إلى إيميدازولات، والتي تتألف حلقتها من ذرتي نتيروجين وثلاث ذرات كربون، وتتضمن الكيتوكونازول، وتريازولات،

والتي تضم حلقة خماسية مؤلفة من ثلاث ذرات نتروجين وذرتي كربون، وتتضمن كل من الفلوكونازول، الإيتراكونازول، البوزاكونازول، والفوريكونازول.[٨٥]

آلية عمل الآزولات:

تملك معظم الآزولات فعالية كابحة للفطور، وبعضها يقوم بدور قاتل للفطور بالتراكيز العالية.

تتداخل الآزولات مع تشكيل غشاء الخلية الفطرية عبر تثبيط أنزيم ١٤–a ديميتيلاز الضروري لقلب اللانوستيرول إلى ١٤–دي ميتيل لانوستيرول، مما يؤدي إلى تراكم ١٤–a ميتيل ستيرولات 14– *α–methyl sterols* السامة ويمنع تشكل الأرغوستيرول الضروري لسلامة غشاء الخلية الفطرية (الشكل رقم 9).



الشكل رقم 9: آلية عمل الآزولات.[٨٦]

وقد تضعف هذه الأدوية أيضاً تشكل ثلاثي غليسريد/فوسفوليبيد الفطر، وتثبط أنزيمات أكسيد/بيروكسيد مما يؤدي إلى تراكم مستويات سامة من بيروكسيد الهيدروجين.[٨٦]

كما تملك الآزولات أيضاً فعالية مضادة للالتهاب من خلال تثبيط كل مما يلي: الجذب الكيميائي للعدلات، فعالية الكالموديولين، تشكل البروستاغلاندين واللوكوترين، تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة.[٨٧،٨٨]

الإيتراكونازول:

الحرائك الدوائية:

تتضمن الأشكال الصيدلانية الفموية للإيتراكونازول شكلين هما الكبسولات والمحلول الفموي.

يعد المحلول الفموي مفضلاً على الكبسولات من ناحية الحرائك الدوائية،[٨٩] حيث أن توافره الحيوي يقارب ٥٥% ويتحسن بحال الصيام.[٩٠،٩١]

تؤخذ الكبسولات مع وجبة كاملة لتعزيز الامتصاص، بينما يؤخذ المحلول الفموي على معدة فارغة مما يزيد احتمالية حدوث تأثيرات معدية معوية مقارنة بالكبسولات.[٨٦]

يرتبط أكثر من ٩٩% من الإيتراكونازول في الدم مع البروتين.[٩٢] وينفذ الإيتراكونازول بشكل واسع إلى الأنسجة،[٩٣] لكن نفوذيته للسائل الدماغي الشوكي محدودة.[٩٤] من ناحية أخرى، يعتبر الإيتراكونازول ذو ألفة عالية للكيراتين، ويتراكم بتراكيز عالية في مكان الأخماج الفطرية السطحية.[٩٥]

يتم استقلاب جزء كبير من الإيتراكونازول في الكبد وذلك عن طريق الجهاز الأنزيمي *CYP3A4*،[٩٦] وينتج عنه مستقلب رئيسي هو هيدروكسي إيتراكونازول، والذي يُعد ذو فعالية مضادة للفطور تكافئ فعالية المركب الأساسي.

يتم إطراح ٤٠% من مستقلبات الإيتراكونازول في البول و٥٥% منها في الصفراء.[٩٧]

لا تتأثر الحرائك الدوائية للإيتراكونازول بالقصور الكلوي، أما في التشمع الكبدي يزداد الامتصاص قليلاً، ويتطاول نصف عمر الدواء نتيجة نقص الاستقلاب بالعبور الأولي.[٩٨]

الاستعمالات:

يمتلك الإيتراكونازول فعالية ضد الفطور الجلدية، الخمائر(مبيضات– ملاسيزيا)، الفطور ثنائية الشكل، بعض أنواع العفن.

ويُستعمل في علاج داء الفطار البرعمي، داء النوسجات، داء الرشاشيات(فموياً أو وريدياً)، فطار الأظافر(فموياً)، داء المبيضات الفموي البلعومي والمريئي(محلول)، الإنتانات الفطرية السطحية المنتشرة أو الشديدة أو المقاومة على العلاج الموضعي.[٨٦]

الجرعة:

جرعة الأطفال: (٣–٥) ملغ/كغ باليوم.[٩٩،١٠٠]

يحتاج الأطفال الصغار، خاصة ذوو الأعمار أقل من ٥ سنوات، إلى جرعتين باليوم نظراً لوجود مستويات مصلية لديهم أخفض من البالغين.[١٠١]

جرعات البالغين: يوضح الجدول التالي الجرعات الفموية للإيتراكونازول(الجدول رقم 4).

الجدول رقم 4: الجرعات الفموية للإيتراكونازول لدى البالغين.[٨٥]

ADULT DOSING OF ORAL ITRACONAZOLE	
Indication	**Adult dosage**
Tinea versicolor	200 mg po daily for 5–7 days
Tinea corporis, tinea cruris	100 mg po daily for 2 weeks – *or* – 200 mg po daily for 1 week
Tinea pedis	100 mg po daily for 2 weeks – *or* – 200 mg po daily for 1 week
Blastomycosis, histoplasmosis	200 mg po daily May increase by 100 mg increments to a maximum of 400 mg po daily for at least 3 months
Cutaneous sporotrichosis	200 mg po daily for 3–6 months or until 2–4 weeks after all lesions have resolved
Aspergillosis	200–400 mg po daily for at least 3 months May give loading dose of 200 mg TID for first 3 days in life-threatening conditions
Onychomycosis of toenails	200 mg po daily for 12 weeks – *or* – 200 mg po BID for 1 week, then 3 weeks without treatment, repeated twice more for a total of three pulses of therapy
Onychomycosis of fingernails	200 mg po daily for 6 weeks – *or* – 200 mg po BID for 1 week, then 3 weeks without treatment, then 200 mg po BID for 1 week (2 pulses)
Oropharyngeal candidiasis	Swish and swallow 200 mg daily for 1–2 weeks
Oropharyngeal candidiasis refractory to fluconazole	Swish and swallow 100 mg BID
Esophageal candidiasis	Swish and swallow 100–200 mg daily

تجدر الإشارة إلى ضرورة تقسيم الجرعات الأكثر من ٢٠٠ ملغ إلى جرعتين باليوم.

يستعمل ١٠ ملغ من المحلول الفموي للإيتراكونازول في الجرعة الواحدة، ويتم تحريكه في الفم لعدة ثوان ثم بلعه.[٨٦]

التأثيرات الجانبية:

يعد الإيتراكونازول جيد التحمل ومعظم تأثيراته الجانبية خفيفة وعكوسة. وتتضمن تأثيراته الجانبية الأشيع انزعاج هضمي، وصداع، وطفح جلدي عابر.

كما تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة الأخرى، خاصة عندما تتجاوز الجرعة ٤٠٠ ملغ/يوم، نقص البوتاسيوم وارتفاع ناقلات الأمين.[١٠٢،١٠٣]

بينما نادراً ما يسبب الإيتراكونازول قصور قلب احتقاني، ارتفاع ضغط شرياني،[١٠٤] قصور كبدي. ومن تأثيراته الجانبية النادرة أيضاً نقص صفيحات، دوار، وذمة عكوسة بالأطراف، تثدي، ارتفاع الغليسريدات الثلاثية في الدم.[١٠٥]

المخاطر والمحاذير:

إن المرضى الذين لديهم عوامل خطورة كامنة لقصور القلب، مثل داء السكري أو ارتفاع ضغط الدم، قد يكونوا أكثر عرضة للتأثيرات الضارة القلبية الوعائية للإيتراكونازول، لذا يوصى لدى هؤلاء المرضى بإجراء تخطيط قلب كهربائي قبل البدء بالعلاج مع ضرورة مراقبة ضغط الدم خلال العلاج.[١٠٦]

من ناحية أخرى، أوصت منظمة الغذاء والدواء FDA بتجنب استعمال الإيتراكونازول لدى المرضى الذين لديهم ضعف في وظيفة البطين الأيسر.[١٠٤]

ومن جانب آخر، يُوصى بإجراء اختبار وظائف الكبد للمرضى الذين يتلقون علاجاً مستمراً بالإيتراكونازول لفترات تزيد عن شهر واحد. بينما لا داعي لمراقبتها بحال العلاج النبضي ما لم يكن لدى المريض تاريخ لمرض كبدي كامن، أو اختبارات وظائف الكبد غير طبيعية قبل بدء العلاج، أو حال تطور أعراض أو علامات توحي بحدوث اضطراب كبدي.[١٠٧]

الإيتراكونازول في الحمل والإرضاع:

يصنف الإيتراكونازول ضمن المجموعة C في التصنيف الحملي للأدوية، لذلك لا يُنصح به في الحمل وخاصة خلال الثلث الأول منه كونه يزيد من خطر حدوث تشوهات للجنين. وكذلك لا ينصح به في الإرضاع كونه يفرز في حليب الثدي.[١٠٨،١٠٩]

التداخلات الدوائية:

يقوم الإيتراكونازول بدوره المضاد للفطور من خلال تثبيط جملة السيتوكروم P450، والتي تلعب الدور الأكبر في تحويل الأدوية المحبة للدسم إلى مستقلبات حتى يتم إطراحها بسهولة. ويعد تثبيط هذه الجملة سبباً للعديد من التداخلات الدوائية للإيتراكونازول.[١١٠]

يوضح الجدول التالي التداخلات الدوائية للآزولات (والتي من ضمنها الإيتراكونازول):(الجدول رقم 5).

الجدول رقم 5: التداخلات الدوائية للآزولات.[٨٦]

DRUG INTERACTIONS OF SYSTEMIC AZOLE ANTIFUNGAL AGENTS		
Interacting drug	**Result**	**Azoles involved**
Astemizole, terfenadine, cisapride (banned or restricted)	Arrhythmia, torsade de pointes	K, I, F, V, P
Warfarin	Increased warfarin levels	K, I, F, V, P
Cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	Increased levels of interacting drug, nephrotoxicity, neurotoxicity, hypertension	K, I, V, P > F
Rifampin, rifamycin, rifabutin	Decreased plasma levels of azole antifungals (ketoconazole also decreases absorption of rifamycin)	K, I, F, V, P
Phenytoin	Phenytoin causes decreased levels of itraconazole, ketoconazole, and posaconazole; fluconazole and posaconazole cause increased levels of phenytoin	K, I, F, V, P
Sildenafil (Viagra®), tadalafil (Cialis®)	Increased levels of interacting drug	K, I, F, V, P
Oral hypoglycemics	Hypoglycemia	K, I, F, V, P
Oral contraceptives	Increased levels of estrogens & progestins; effects on contraception debated	K, I, F, V
Antacids, H_2 antihistamines, proton pump inhibitors, anticholinergics, didanosine	Decreased gastrointestinal absorption of azole antifungals Administration of omeprazole with voriconazole causes increased levels of both drugs	K, I, V
Benzodiazepines	Excessive sedation	K, I, F, V, P
Indinavir	Increased indinavir levels	K, P
Corticosteroids	Increased corticosteroid levels	K, P
Digoxin	Increased digoxin levels	I, F, V, P
HMG-CoA reductase inhibitors (e.g. atorvastatin, simvastatin)	Rhabdomyolysis, myopathy	I, V, P
Dihydropyridine calcium channel blockers	Edema	I, V, P
Phenobarbital, carbamazepine, isoniazid, nevirapine	Decreased levels of azole antifungals; increased carbamazepine and nevirapine levels with posaconazole	I, V, P
Pimozide, buspirone, quinidine, vincristine	Increased levels of interacting drug	I, V, P
Thiazide diuretics (e.g. HCTZ)	Increased levels of fluconazole	F
Theophylline, nucleoside analogues	Increased levels of interacting drug	F, V, P
Ritonavir	Increased levels of interacting drug	I, K, P
Ergotamine, dihydroergotamine	Increased levels of interacting drug	K, I, F, V, P

K, ketoconazole; I, itraconazole; F, fluconazole; V, voriconazole, P, posaconazole.

الفلوكونازول:

الحرائك الدوائية:

تتضمن الأشكال الصيدلانية الفموية للفلوكونازول شكلين هما الأقراص والمعلق الفموي. وتكافئ الحرائك الدوائية للأقراص الحرائك الدوائية للمعلق الفموي.[١١١،١١٢] وبخلاف الإيتراكونازول، لا تتأثر السويات المصلية للفلوكونازول بالطعام أو بدرجة الحموضة المعدية.[١١٣،١١٤]

يتم امتصاص الفلوكونازول بعد تناوله عن طريق الفم بسرعة بوقت أقصاه ٠.٥-١.٥ ساعة؛ وبشكل كامل حيث يتجاوز توافره الحيوي ٩٠٪.[١١١]

من جهة أخرى، يرتبط الفلوكونازول في الدم مع البروتين بنسبة قليلة ١١٪- ١٢٪، وتزداد حتى ٢٣٪ لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.[١١٥] وينفذ بشكل كبير إلى الأنسجة ذات المحتوى العالي من الماء كالسائل الدماغي الشوكي، والسائل الزليلي، والحجرة الأمامية للعين.[١١٦]

يطرح ٨٠% من الدواء بشكل أساسي عن طريق البول دون تغير، بينما يستقلب ١٠% فقط منه في الكبد.[١١٧،١١٨]

ومن ناحية تصفية الفلوكونازول، تنقص تصفيته عند مرضى التشمع الكبدي والقصور الكلوي.[١١٩،١٢٠] وتكون تصفيته عند الأطفال الأكبر من عمر ثلاثة أشهر أسرع منها لدى البالغين.[١١١]

الاستعمالات:

يمتلك الفلوكونازول فعاليةً ضد المبيضات و فطار الشعروية الحمراء والجازة والبويغاء الكلبية.

حيث يستعمل في علاج داء المبيضات(الفموي البلعومي، المريئي، المهبلي، الجهازي)، والإنتانات الفطرية السطحية المقاومة على العلاج الموضعي، بالإضافة إلى فعاليته في علاج التهاب السحايا بالمستخفيات.[٨٦]

الجرعة:

يبين الجدول التالي الجرعات المحددة لاستعمال الفلوكونازول(الجدول رقم 6).

الجدول رقم 6: الجرعات الفموية

للفلوكونازول.[86]

DOSING OF ORAL FLUCONAZOLE		
Indication	Pediatric dosage	Adult dosage
Tinea versicolor		400 mg once *or* 300 mg once, with possible second dose in 1 week, depending on clinical response
Tinea corporis, tinea cruris	6 mg/kg qwk for 2–4 weeks	50–100 mg daily *or* 150 mg qwk for 2–4 weeks
Tinea pedis	6 mg/kg qwk for 2–6 weeks	150–450 mg qwk for 2–6 weeks
Tinea capitis	6 mg/kg/day for 3–6 weeks	6 mg/kg/day for 3–6 weeks
Onychomycosis	6 mg/kg qwk for 3–4 months (fingernails) or 5–7 months (toenails), or until nails are clear	150–450 mg qwk for 6 months (fingernails) or 9 months (toenails), or until nails are clear
Oropharyngeal candidiasis	6 mg/kg on day 1 then 3 mg/kg q24–72 h for 14 days*	200 mg on day 1 then 100 mg daily for at least 2 weeks
Vaginal candidiasis		150 mg once
Esophageal candidiasis	6 mg/kg on day 1 then 3–12 mg/kg q24–72 h for 21 days*	200 mg on day 1 then 100 mg daily for at least 3 weeks Treat for at least 2 weeks after symptoms resolve
Systemic candidiasis	6–12 mg/kg q24–72 h for 28 days*	800 mg on day 1 then up to 400 mg daily
Prophylaxis of candidiasis in bone marrow transplantation	10–12 mg/kg q24h (maximum 600 mg/day)	400 mg daily
Cryptococcal meningitis (following induction therapy, typically with a lipid formulation of amphotericin B + flucytosine for ≥2 weeks)	Consolidation: 10–12 mg/kg daily for 8 weeks Maintenance: 6 mg/kg daily for 6–12 months	Consolidation: 400 mg daily for 8 weeks Maintenance: 200 mg daily for 6–12 months
Prevention of relapse of cryptococcal meningitis in HIV patients		200 mg daily
*If the patient is less than 14 days old, dosing is every 24–72 h. If the patient is over 14 days old, dosing is every 24 h.		

التأثيرات الجانبية:

يعتبر الفلوكونازول بشكل عام جيد التحمل، لكنه لا يخلو من تأثيرات جانبية أشيعها الغثيان، والإقياء، وارتفاع خمائر الكبد.

أما التأثيرات الجانبية الأقل شيوعاً تتضمن الصداع، الدوار، الإسهال، ألم وحرقة معدة، ألم بطني، فقدان شهية، تغير حس التذوق، ركودة صفراوية، أعراض تشبه الانفلونزا، تفاعلات فرط الحساسية كالشرى والوذمة الوعائية و الحكة وطفح حمامي أو بقعي حطاطي، وردود فعل جلدية تقشرية بما فيها متلازمة ستيفن جونسون وانحلال البشرة النخري السمي.[١٢١]

من ناحية أخرى، نادراً ما يسبب الفلوكونازول لا نظميات قلبية[١٢٢] أو سمية كبدية مميتة –وهي أقل احتمالاً مقارنة بغيره من الآزولات–.[١٢٣]

المخاطر والمحاذير:

يوصى بمتابعة تخطيط القلب الكهربائي عندما يتم إعطاء الفلوكونازول للمرضى المعرضين لخطورة تطوير لا نظميات بطينية.[١٢٢]

من جانب آخر، يعتبر وجود مرض كبدي مزمن سابق عامل الخطر الأقوى لتطوير أذية كبدية حادة لدى مستخدمي الآزولات، لذا يوصى بإجراء اختبار وظائف الكبد لدى هؤلاء المرضى قبل بدء استعماله.[١٢٤]

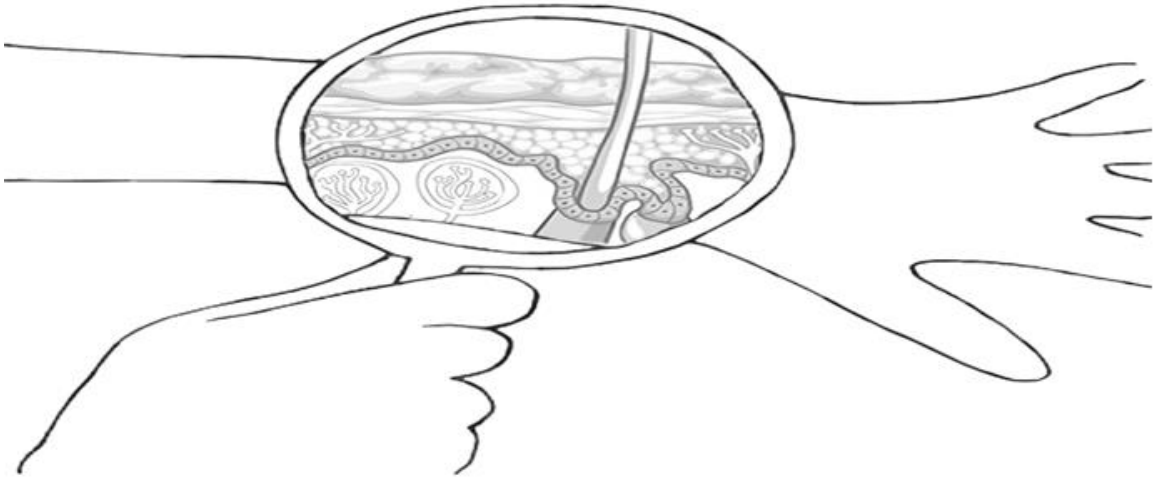
الفلوكونازول في الحمل والإرضاع:

يصنف الفلوكونازول كما الإيتراكونازول ضمن المجموعة C في التصنيف الحملي للأدوية، لذلك لا ينصح به في الحمل وخاصة خلال الثلث الأول منه كونه يزيد من خطر حدوث تشوهات للجنين.[١٠٩،١٢٥] وعلى الرغم من أن جرعة واحدة من الفلوكونازول ١٥٠ ملغ لم ترتبط مع تشوهات الجنين، لكن تشير البيانات الحديثة إلى أنها قد تزيد من خطر حدوث الإجهاض.[٨٦]

وبالمثل، لا ينصح بالفلوكونازول في الإرضاع على الرغم من أن إفرازه في حليب الثدي يكون بمستوى أقل بكثير من الجرعات المعطاة بأمان للولدان.[١٢٦،١٠٩]

التداخلات الدوائية:

يوضح الجدول رقم ٥ التداخلات الدوائية للآزولات والتي من ضمنها الفلوكونازول.



الباب الثاني

الدراسة العملية

مبررات الدراسة:

إن التراجع العفوي للنخالية المبرقشة غير شائع لذا فهي تحتاج للعلاج، ويعتبر علاجها سهلاً لكنها غالباً ما تنكس. يعتبر العلاج الموضعي للنخالية المبرقشة فعالاً، لكنه مستهلك للوقت وغير كافي للحالات المنتشرة وقوامه قد يكون مزعج للمريض.

يعد الكيتوكونازول أول مضاد فطري فموي تم استعماله لعلاج النخالية المبرقشة، لكن استعماله محدود بسبب مخاطره المحتملة من سمية كبدية وتأثيرات غدية صماوية.

حقق العلاج الجهازي للنخالية المبرقشة ب triazoles الحديثة كالإيتراكونازول والفلوكونازول نسب شفاء أعلى ونكس أقل مقارنة مع العلاجات الموضعية، إضافة إلى أنها علاج آمن. وأجريت عدة دراسات على الإيتراكونازول والفلوكونازول بجرعات علاجية مختلفة وفترات علاجية مختلفة مع معدلات شفاء تتراوح بين ٧٥% و٩٤%. يصل تركيز الفلوكونازول بالطبقة المتقرنة إلى ١٠ أضعاف تركيزه بالبلازما، ويبقى فيها لمدة أسبوعين تقريباً. وكذلك يحقق الإيتراكونازول تراكيز عالية بالطبقة المتقرنة للجلد ويبقى متواجداً فيها لمدة ٣-٤ أسابيع بعد إيقاف العلاج. لذا فإن الجرعات الفموية الوحيدة من كلا الدوائين قد تكون فعالة في علاج النخالية المبرقشة.[٦٧]

هدف الدراسة:

مقارنة فعالية وأمان جرعة فموية وحيدة (٤٠٠ ملغ) من الفلوكونازول مقابل جرعة فموية وحيدة (٤٠٠ ملغ) من الإيتراكونازول في علاج النخالية المبرقشة.

منهجية الدراسة:

مكان إجراء الدراسة: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي – جامعة دمشق.

مدة الدراسة: عام كامل (٢٠١٧-٢٠١٨).

تكاليف الدراسة: لايوجد.

نوع الدراسة: دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة.

Experimental prospective randomized comparative open labeled trial.

عينة الدراسة: مراجعي مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي ممن تتحقق لديهم معايير الدخول إلى الدراسة على ألا يقل حجم العينة عن ٦٠ مريض.

علماً أنه تم حساب حجم العينة اعتماداً على الموقع التالي:

www.powerandsamplesize.com

وفق المعادلة:

$$n_A = (\sigma_A^2 + \sigma_B^2/\kappa)\left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

$$n_B = \kappa n_A$$

$$1 - \beta = \Phi\left(\frac{|\mu_A - \mu_B|\sqrt{n_A}}{\sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_B^2/\kappa}} - z_{1-\alpha}\right)$$

معايير الدخول في الدراسة:

١- موافقة المريض بعد الاطلاع على الموافقة المستنيرة.

٢- أن يتم تشخيص النخالية سريرياً ومخبرياً.

٣- أن تتجاوز مساحة الإصابة ١٠% من مساحة سطح الجسم – علماً أنه تم حساب المساحة حسب قاعدة التسعات –.

٤-أن تتراوح أعمار المرضى بين ١٦ و٦٠ سنة.

٥- ألا يكون المريض قد استخدم أي علاج جهازي أو موضعي لهذا الطفح خلال الأسابيع الثلاثة السابقة لفترة دخوله في الدراسة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

١- المريضة الحامل أو المرضع.

٢- وجود مرض جهازي شديد أو تثبيط مناعي لدى المريض.

٣- المرضى المصابين بأمراض قلبية أو كلوية أو كبدية مزمنة.

٤- وجود فرط حساسية معروفة على الإيتراكونازول أو الفلوكونازول.

٥- المرضى الذين يتناولون أدوية تتداخل مع الإيتراكونازول أو الفلوكونازول.

أخلاقيات الدراسة:

تم الحصول على موافقة مستنيرة من قبل المرضى بعد إعلامهم بكافة المعلومات الضرورية عن مرضهم، والخيارات العلاجية الممكنة، والتأثيرات الجانبية المتوقعة، والإجابة عن كافة تساؤلاتهم بوضوح، وإعلامهم بإمكانية الخروج من الدراسة متى شاؤوا، وأنه لن يترتب عليهم أي تكاليف، وأن معلوماتهم الشخصية ستبقى سرية تماماً.

جامعة دمشق

مشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي

دراسة مقارنة لفعالية وأمان العلاج بجرعة فموية وحيدة من الفلوكونازول مقابل الإيتراكونازول في مرضى النخالية المبرقشة

موافقة للمشاركة في البحث العلمي– مرضى النخالية المبرقشة

اسم الباحثة: د.رشا محمد عارف كلثوم: مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق.

اسم المشرف على البحث: م.د كندة الشوا : أخصائية بالأمراض الجلدية والزهرية – مخبريات الفطور.

تعتبر النخالية المبرقشة مرض جلدي فطري شائع سليم غير معدي، يؤهب لحدوثه الحرارة والتعرق الغزير والإفراز الدهني الزائد وكل ذلك يحتاج استعداد خاص عند الفرد للإصابة بالمرض. عادة لايشفى المرض عفوياً إذ تميل الآفات غير المعالجة للاتساع أو الاستمرار أو المعاودة. تعالج النخالية المبرقشة بنجاح بأدوية عديدة منها الموضعية ومنها الجهازية. أفضل علاج موضعي هو الآزولات وعادة تحتاج ٢–٣ أسابيع حتى يحدث الشفاء. مشكلة العلاج الموضعي بمضادات الفطور هي صعوبة تطبيق الكريمات على مساحات واسعة من الجلد وقد تسبب حس حرق، لسع، حكة، حمامى، وذمة، تقشر، نفاطات. من العلاجات الموضعية البديلة: شامبو كيتوكونازول و شامبو سلفيد السيسينيوم. الشامبو قد يحدث تخريش للجلد بحال تطبيقه على الوجه والمنطقة التناسلية وقد يسبب تصبغ بالملابس. مضادات الفطور الجهازية عادة نلجأ لها بالحالات المنتشرة أو الناكسة، أكثرها استخداماً هو الإيتراكونازول بجرعة ٢٠٠ ملغ لمدة ٥ أيام، ويمكن استعمال الفلوكونازول في العلاج. التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً للفلوكونازول والإيتراكونازول تتضمن الآثار المعدية المعوية: الألم البطني، الاسهال، الغثيان والاقياء، أما التأثيرات الجانبية الخطيرة نادرة جداً.

نهدف في هذا البحث إلى المقارنة بين فعالية وأمان جرعة وحيدة فموية (٤٠٠ملغ) من الفلوكونازول مقارنة مع جرعة وحيدة فموية (٤٠٠ملغ) من الإيتراكونازول في علاج النخالية المبرقشة. للحصول على المعلومات اللازمة لاستكمال بحثنا سوف نجري فحصاً سريرياً كاملاً مع تحديد نمط النخالية المبرقشة (شائع /مقلوب) ونمطها حسب اللون (مصطبغة /قاصرة) ومكان الإصابة ووجود الوسوف والحكة والحمامى وسنجري اختبار لتحري الفطور بالوسوف المأخوذة من الآفات والذي سيكون مجاني وسيجرى في المشفى لدينا وأخذ صوراً للآفات قبل بدء العلاج وفي الزيارات التي ستتم في الأسبوع الثاني والثامن بعد بدء العلاج.

نود الحصول على إذن في أخذ المعلومات المرفقة في الاستبيان والذي سيكون محفوظاً لدي أنا شخصياً بحيث لا يتطلع عليه أحد سواي، وستحفظ الصور على حاسوبي الشخصي ضمن ملف يحمل رقمك التسلسلي دون ذكر الاسم. لن يطلع أحد من الأشخاص المشاركين في الدراسة معلوماتك الشخصية أو صورك وسوف تتم مشاركة المعلومات الإجمالية فقط من دون أسماء.

لديك الحق الكامل بسحب موافقتك أو بالتوقف عن المشاركة في أي وقت ولأي سبب كان. وقرارك بالانسحاب لن يرتب عليك أية أعباء كما لن تخسر من الفوائد المستحقة. ولن يؤثر التوقف عن المشاركة على علاقتك مع المشفى بأي شكل من الأشكال. لن تحصل على فوائد مباشرة جراء مشاركتك بالبحث إلا

أن مشاركتك سوف تساعد الباحثين على إدراك فعالية العلاج المطبق وهل له آثار جانبية وهل سيقلل من نسبة حدوث النكس. يرجى الانتباه إلى أن مشاركتك في هذه الدراسة غير مدفوعة.

لضمان سرية معلوماتك الشخصية سيتم حفظها في حاسوب محمي بكلمة سر وموضوع في درج مقفل. ولن يتمكن أحد من الوصول إلى البيانات باستثناء الباحث الرئيسي. وسوف يجرى إتلاف كافة البيانات بطريقة مسؤولة فور انتهاء الفترة المطلوبة للاحتفاظ بها. وسوف يتم الحفاظ على خصوصيتك في كافة البيانات المنشورة والمكتوبة الناتجة عن هذه الدراسة، كما لن يتم استخدام اسمك أو أية معلومات خاصة أخرى في تقاريرنا أو في منشوراتنا.

هل لديك أية أسئلة ؟ هل هناك أي شيء لم تفهمه حول الدراسة ؟

موافقة الباحث:

لقد قدمت شرحاً مفصلاً للمشترك.....في دراستنا حول طبيعة الدراسة، أساليبها، ونتائجها السلبية. وقد قمت بالإجابة عن كافة الأسئلة بطريقة واضحة وصحيحة إلى حد علمي.

اسم الباحث:..... التوقيع:.....

التاريخ:..../...../.....م

موافقة المشترك على المشاركة بالبحث:

لقد قرأت استمارة القبول هذه وفهمت مضمونها. وحصلت على الإجابات عن أسئلتي. استناداً إلى ذلك وبملء إرادتي، أقبل بالمشاركة في هذه الدراسة وأعلم أن الباحثة الدكتورة رشا كلثوم جاهزة للإجابة عن أسئلتي إذ يمكنني الاتصال بها على الرقم الخليوي ٠٩٩١٩٨١٢٥٣. وأنا أدرك تماماً أنه بإمكاني الانسحاب من الدراسة وقت ما أشاء حتى بعد التوقيع على هذه الموافقة ولن يؤثر ذلك على علاقتي بالمشفى، كما أدرك أنني سوف أحصل على نسخة من هذه الموافقة.

اسم المشترك:..... التوقيع:.....

التاريخ:...../...../.....م

طريقة إجراء الدراسة:

في الزيارة الأولى (مرحلة البداية): تم إطلاع المريض على الدراسة، وتوقيع موافقة مستنيرة من قبله بعد التأكد من توفر شروط الدخول إلى الدراسة لديه وغياب شروط الاستبعاد؛ وذلك من خلال أخذ قصة سريرية مفصلة، وإجراء فحص سريري، واختبار تحري الفطور بالوسوف المأخوذة من الآفات (/+/ :بحال وجود الفطور، /-/ : بحال عدم وجود الفطور)، مع تصوير فوتوغرافي للآفات.
وبعدها تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين بطريقة مريض في كل مجموعة بالتناوب، حيث شملت المجموعة الأولى المرضى الذين تم إعطاءهم جرعة وحيدة ٤٠٠ ملغ من الفلوكونازول؛ بينما شملت المجموعة الثانية المرضى الذين تم إعطاءهم جرعة وحيدة ٤٠٠ ملغ من الإيتراكونازول.
كما طلب من المرضى عدم تناول أي دواء آخر أو تطبيق كريم موضعي أو شامبو مضاد للفطور خلال فترة الدراسة. تم التقييم السريري للمرض من خلال نقاط (من ٠ إلى ٣ نقاط) تدل على الشدة لكل من الوسوف والحمامى–حسب تقييم الباحث – والحكة –حسب تقييم المريض– كالتالي:
٠: غير موجودة، ١: خفيفة، ٢: متوسطة، ٣: شديدة.

في الزيارة الثانية بعد أسبوعين من العلاج (المرحلة الثانية): تم إعادة تقييم الوسوف والحكة والحمامى واختبار تحري الفطور، وذلك لتحديد حدوث شفاء من عدمه. حيث اعتبر المرض شافياً حينما أصبح اختبار تحري الفطور سلبياً وزالت الوسوف والحكة والحمامى بغض النظر عن فرط أو نقص التصبغ. كما تم تقييم حدوث أي تأثير جانبي للدواء الموصوف.

في الزيارة الثالثة بعد ثمانية أسابيع من العلاج (المرحلة الثالثة): تم تقييم حدوث نكس للمرض، حيث اعتبر ناكساً حينما عادت الأعراض والعلامات السريرية بعد زوالها أو حينما عاد اختبار تحري الفطور إيجابياً بعد سلبيته.

وننوه إلى أن المرضى الذين لم يحققوا الشفاء في المرحلة الثانية و المرضى الذين نكسوا في المرحلة الثالثة تم علاجهم بالإيتراكونازول بجرعة فموية ٢٠٠ ملغ/ يوم لمدة أسبوع، إضافةً إلى كريم كلوتريمازول موضعي مرتين باليوم لمدة ثلاثة أسابيع.

الدراسة الإحصائية:

تشمل الدراسة العملية إحصاءات وصفيّة (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (الدواء الموصوف، الجنس، العمر، حالة المريض، نمط الإصابة، مكان الإصابة، نمط النخالية من حيث اللون، نتيجة اختبار KOH، درجة الحمامى، درجة الوسوف، درجة الحكة) وذلك خلال مراحل العلاج (في البداية والمرحلة الأولى والمرحلة الثانية). فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثّل بالمقارنات والاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.25).

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية /٠.٠٥/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من /٠.٠٥/ فلا توجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات الحالة باستخدام اختبار Chi Square.

استمارة المريض

الاسم الثلاثي: العمر: الجنس: رقم الهاتف :

السوابق المرضية: السوابق الدوائية: السوابق التحسسية:

هجمة أولى للمرض أم ناكس:

الزيارة الأولى:

نمط الإصابة: النمط الشائع / النمط المقلوب.

مكان الإصابة للنمط الشائع : الجذع / العنق / الأطراف العلوية / أماكن أخرى :....

مكان الإصابة للنمط المقلوب: تحت الابط /تحت الثدي/أماكن أخرى... .

اللون: مصطبغة / قاصرة.

الوسوف: ٠ / ١ / ٢ / ٣. الحكة: ٠ / ١ / ٢ / ٣. الحمامى: ٠ / ١ / ٢ / ٣

{٠: غير موجودة ، ١: خفيفة ، ٢ : متوسطة ، ٣: شديدة }

الزيارة الثانية (بعد أسبوعين):

نتيجة اختبار KOH: + / -.

الحمامى: ٠ / ١ / ٢ / ٣. الوسوف: ٠ / ١ / ٢ / ٣. الحكة: ٠ / ١ / ٢ / ٣.

{٠: غير موجودة ، ١: خفيفة ، ٢ : متوسطة ، ٣: شديدة }

التأثيرات الجانبية التي حدثت نتيجة الدواء الموصوف : ألم بطني- إسهال-غثيان – إقياء –صداع – تعب – طفح جلدي – أعراض أخرى :..... .

الزيارة الثالثة (بعد ٨ أسابيع) :

نتيجة اختبار KOH: + / -.

الحمامى: ٠ / ١ / ٢ / ٣. الوسوف: ٠ / ١ / ٢ / ٣. الحكة: ٠ / ١ / ٢ / ٣.

{٠: غير موجودة ، ١: خفيفة ، ٢ : متوسطة ، ٣: شديدة }

النتائج:

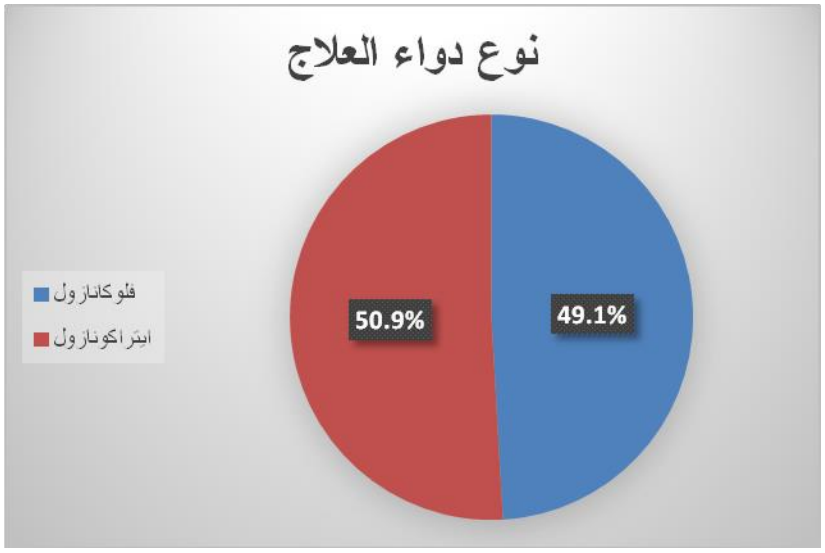
توزع عينة الدراسة على مجموعتي العلاج:

بلغ عدد المرضى الذين دخلوا في الدراسة ٦٠ مريضاً، وزعوا بالتساوي على مجموعتي العلاج. فقد الاتصال بثلاثة منهم فاستقرت عينة البحث على ٥٧ مريض أجريت على بياناتهم الدراسة الإحصائية.

ضمت المجموعة الأولى ٢٨ مريضاً، في حين ضمت المجموعة الثانية ٢٩ مريضاً كما يظهر في الجدول التالي:

جدول (٧) يبيّن توزيع العينة بحسب نوع العلاج.

نوع دواء العلاج	العدد	النسبة المئوية
فلوكانازول	٢٨	%٤٩.١
إيتراكونازول	٢٩	%٥٠.٩
المجموع	٥٧	%١٠٠



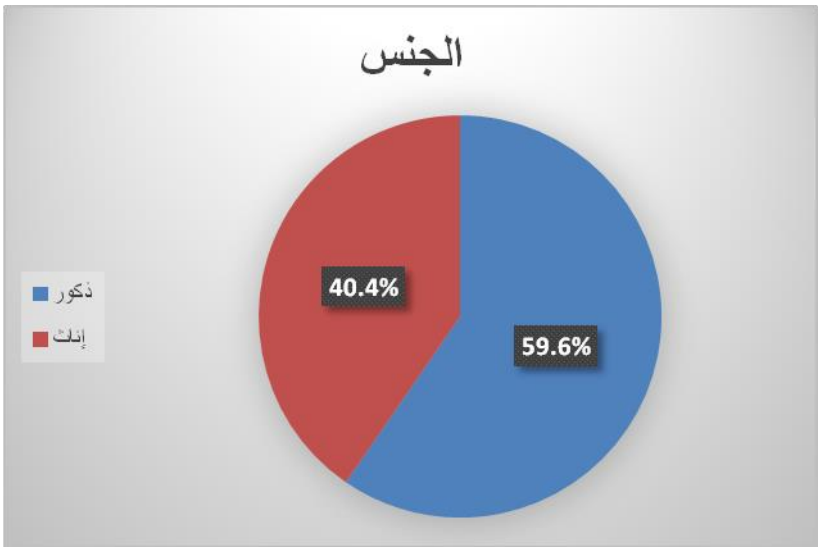
مخطط (١)

توزع عينة الدراسة حسب الجنس:

شملت الدراسة ٣٤ ذكراً و ٢٣ أنثى كما يبن الجدول:

جدول (٨) يبيّن توزيع العينة بحسب الجنس.

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	٣٤	%٥٩.٦
إناث	٢٣	%٤٠.٤
المجموع	٥٧	%١٠٠



مخطط (٢)

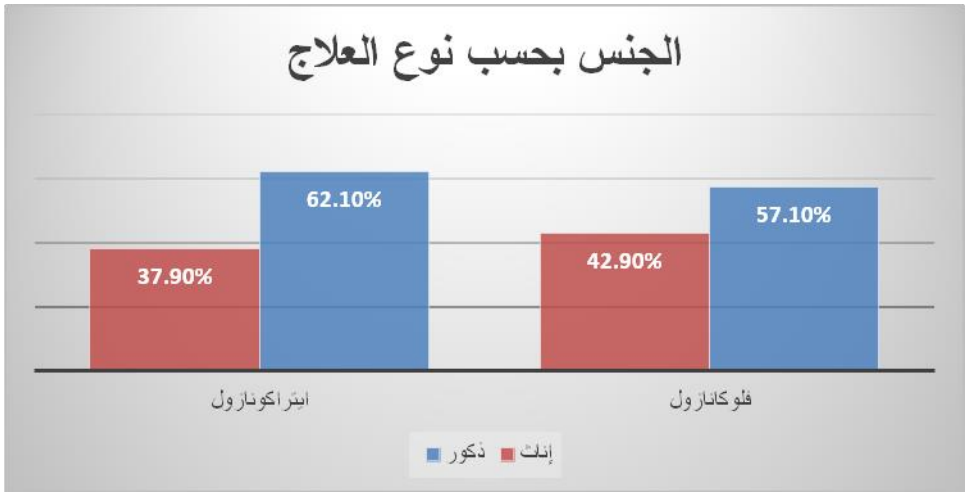
توزع العينة حسب الجنس وفق مجموعتي العلاج:

شملت المجموعة الأولى ١٦ ذكراً بنسبة ٥٧.١% و١٢ أنثى بنسبة ٤٢.٩%، في حين شملت المجموعة الثانية ١٨ ذكراً بنسبة ٦٢.١% و١١ أنثى بنسبة ٣٧.١ %، كما يوضح الجدول التالي:

جدول (٩) يبيّن توزع العينة بحسب الجنس وفقاً لنوع العلاج.

الجنس	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
ذكور	١٦	%٥٧.١	١٨	%٦٢.١
إناث	١٢	%٤٢.٩	١١	%٣٧.٩
المجموع	٢٨	%١٠٠	٢٩	%١٠٠

ولاختبار صلاحية العينة لإجراء المقارنات فيما بين المجموعتين تم إجراء الاختبار الإحصائي Chi Square على تكرارات الذكور والإناث في المجموعتين، فكانت قيمة الدلالة الإحصائية (P-value=0.705)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين الجنس ونوع العلاج المطبق.



مخطط (٣)

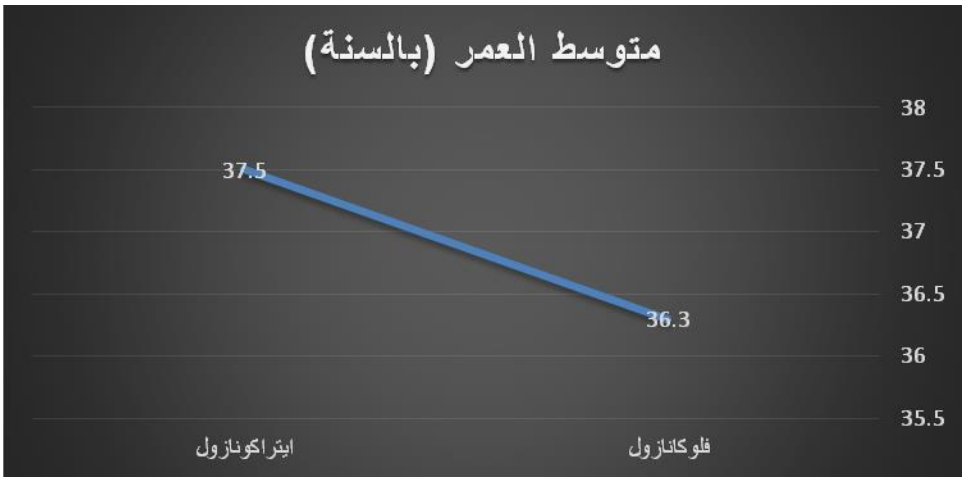
توزع عينة الدراسة حسب العمر وفق مجموعتي العلاج:

تراوحت أعمار المرضى في المجموعة الأولى بين ١٧ سنة و٥٥ سنة، بمتوسط حسابي ٣٦.٣، بينما تراوحت أعمار المرضى في المجموعة الثانية بين ١٧ سنة و٥٧ سنة، بمتوسط حسابي ٣٧.٥، كما هو موضح في الجدول:

جدول (١٠) يبيّن المتوسط والانحراف المعياري للعمر مقاساً بالسنة.

العمر (بالسنة)	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max	P-Value
فلوكانازول	٣٦.٣	١٠.٣	١٧	٥٥	٠.٦٧٣
إيتراكونازول	٣٧.٥	١١.٥	١٧	٥٧	

بحسب القيمة الاحتمالية الناتجة عن اختبار الفروق بين مجموعتي العلاج بالنسبة للعمر (P-Value=0.673) لم يكن هنالك فروق معنوية بل كانت الأعمار متقاربة ولا يوجد فروق جوهرية بين مجموعتي العلاج.



مخطط (٤)

توزع عينة الدراسة حسب الفئات العمرية:

تم توزيع المرضى إلى خمس فئات عمرية كما في الجدول التالي. كانت الفئة العمرية الأكثر عدداً في مجموعتي العلاج هي الفئة العمرية مابين ٢١ إلى ٣٠ سنة، في حين كانت الفئة العمرية الأقل عدداً هي الفئة العمرية مابين ١٠ إلى ٢٠ سنة.

جدول (١١) يبيّن توزّع العينة بحسب الفئات العمرية.

الفئات العمرية	العدد	النسبة المئوية
١٠-٢٠	٢	%٣.٥
٢١-٣٠	١٨	%٣١.٦
٣١-٤٠	١٧	%٢٩.٨
٤١-٥٠	١٣	%٢٢.٨
٥١-٦٠	٧	%١٢.٣
المجموع	٥٧	%١٠٠



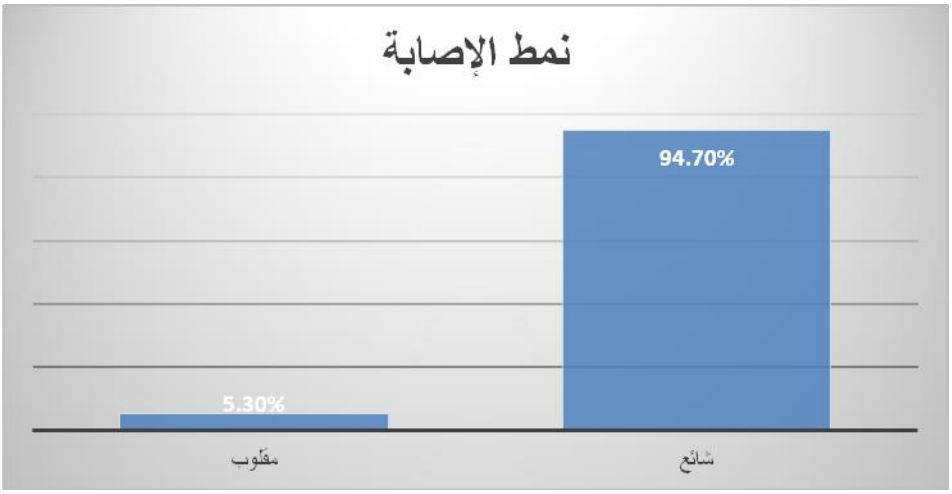
مخطط (٥)

توزع عينة الدراسة حسب نمط الإصابة:

شملت الدراسة ٥٤ مريضاً مصاباً بالنمط الشائع للنخالية المبرقشة و ٣ مرضى مصابين بالنمط المقلوب، كما يبين الجدول التالي:

جدول (١٢) يبيّن توزيع العينة بحسب نمط الاصابة.

نمط الإصابة	العدد	النسبة المئوية
شائع	٥٤	%٩٤.٧
مقلوب	٣	%٥.٣
المجموع	٥٧	%١٠٠



مخطط (٦)

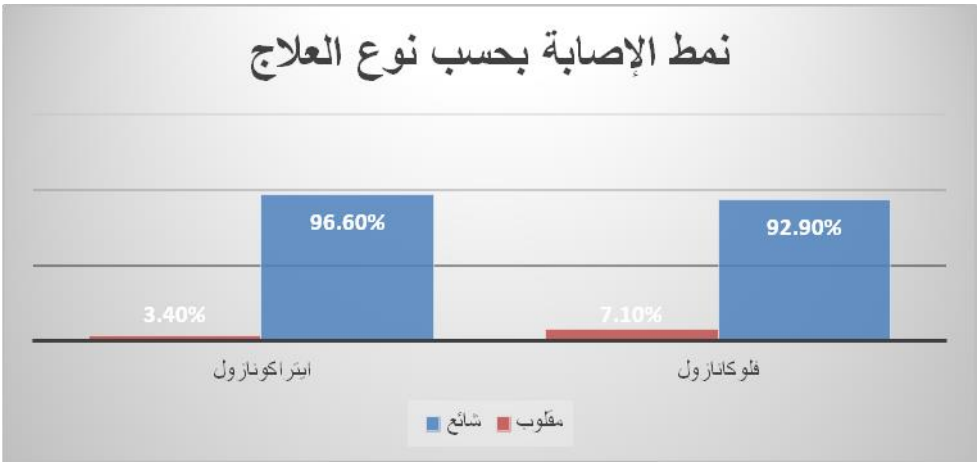
- ### توزع عينة الدراسة حسب نمط الإصابة وفق مجموعتي العلاج:

شملت المجموعة الأولى ٢٦ مريضاً مصاباً بالنمط الشائع للنخالية المبرقشة ومريضين مصابين بالنمط المقلوب، بينما شملت المجموعة الثانية ٢٨ مريضاً مصاباً بالنمط الشائع ومريضاً واحداً مصاباً بالنمط المقلوب، كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول (١٣) يبيّن توزع العينة بحسب نمط الإصابة وفقاً لنوع العلاج.

نمط الإصابة	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
شائع	٢٦	%٩٢.٩	٢٨	%٩٦.٦
مقلوب	٢	%٧.١	١	%٣.٤
المجموع	٢٨	%١٠٠	٢٩	%١٠٠

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.532)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج ونمط الإصابة (شائع أو مقلوب).



مخطط (٧)

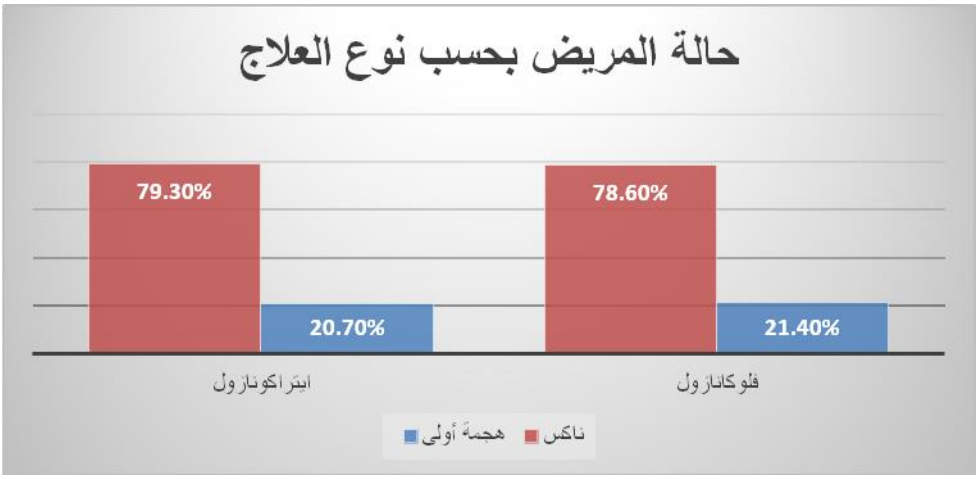
توزع عينة الدراسة حسب حالة المريض وفق مجموعتي العلاج:

شكى ٦ مرضى من كلا المجموعتين في زيارتهم الأولى من هجمة أولى للمرض، بينما كان باقي المرضى بحالة نكس.

جدول (١٤) يبيّن توزع العينة بحسب حالة المريض وفقاً لنوع العلاج.

حالة المريض	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
هجمة أولى	٦	%٢١.٤	٦	%٢٠.٧
ناكس	٢٢	%٧٨.٦	٢٣	%٧٩.٣
المجموع	٢٨	%١٠٠	٢٩	%١٠٠

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.945)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج وحالة المريض إذا كان بحالة نكس أو هجمة أولى.



مخطط (٨)

توزع عينة الدراسة حسب مكان الإصابة وفق مجموعتي العلاج:

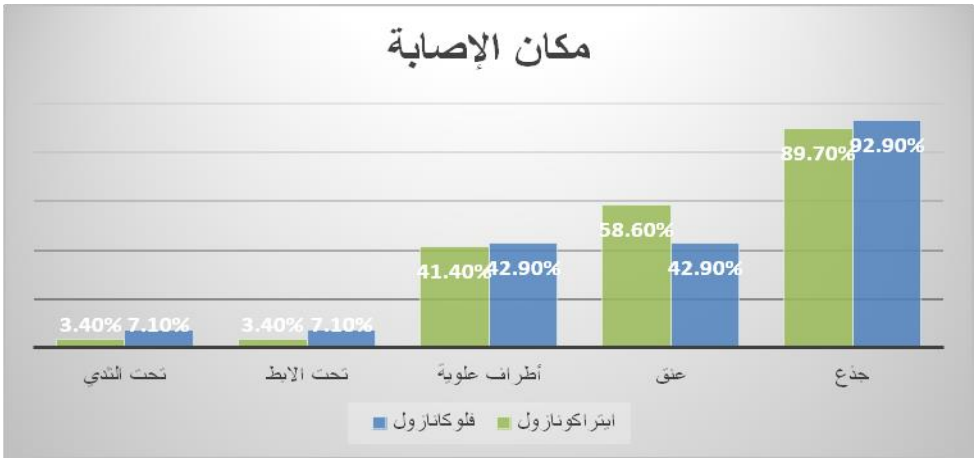
يبين الجدول التالي أن نسبة المرضى في المجموعة الأولى الذين ظهرت لديهم الإصابة على الجذع ٩٢.٩%، وعلى كل من العنق والأطراف العلوية ٤٢.٩%، وعلى كل من تحت الإبط وتحت الثدي ٧.١%؛ بينما كانت نسبة المرضى في المجموعة الثانية الذين ظهرت لديهم الإصابة على الجذع

٨٩.٧%، وعلى العنق ٥٨.٦%، وعلى الأطراف العلوية ٤١.٤%، وعلى كل من تحت الإبط وتحت الثدي ٣.٤%.

جدول (١٥) يبيّن توزع العينة في البداية بحسب مكان الإصابة.

مكان الإصابة	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
جذع	٢٦	%92.9	٢٦	%89.7
عنق	١٢	%42.9	١٧	%58.6
أطراف علوية	١٢	%٤٢.٩	١٢	%٤١.٤
تحت الإبط	٢	%٧.١	١	%٣.٤
تحت الثدي	٢	%٧.١	١	%٣.٤
P-Value	٠.٥٨٢			

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.582)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج ومكان الإصابة.



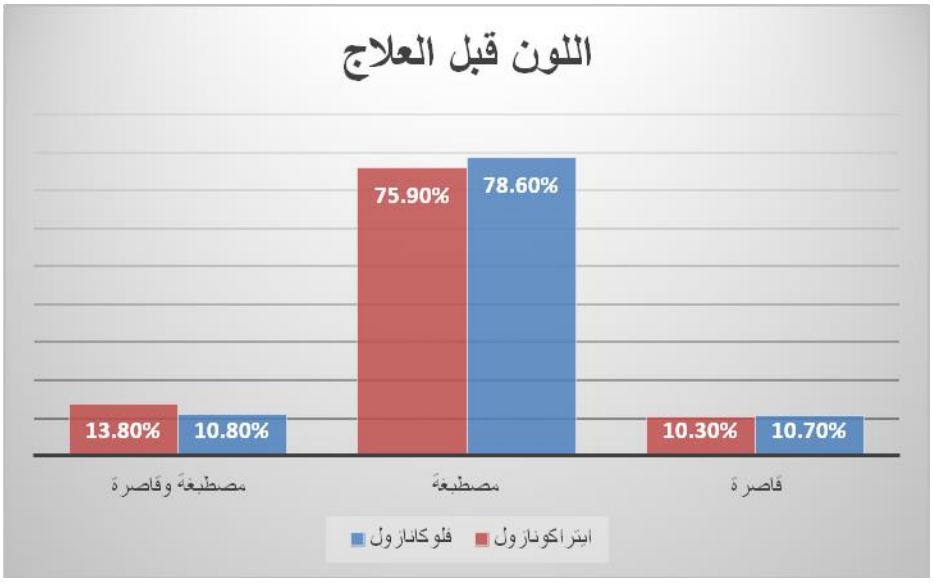
مخطط (٩)

توزع عينة الدراسة حسب اللون وفق مجموعتي العلاج:

شملت المجموعة الأولى ٢٢ مريضاً مصاباً بالنمط المصطبغ للنخالية المبرقشة و٣ مرضى مصابين بالنمط القاصر و٣ مرضى مصابين بالنمط المصطبغ والقاصر معاً، بينما شملت المجموعة الثانية ٢٢ مريضاً مصاباً بالنمط المصطبغ و٣ مرضى مصابين بالنمط القاصر و٤ مرضى مصابين بالنمطين معاً.

جدول (١٦) يبيّن توزع العينة في البداية بحسب وجود اللون وفقاً لنوع العلاج.

اللون	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
قاصرة	٣	%١٠.٧	٣	%١٠.٣
مصطبغة	٢٢	%٧٨.٦	٢٢	%٧٥.٩
مصطبغة وقاصرة	٣	%١٠.٧	٤	%١٣.٨
المجموع	٢٨	%١٠٠	٢٩	%١٠٠



مخطط (١٠)

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.939)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج ولون آفات النخالية.

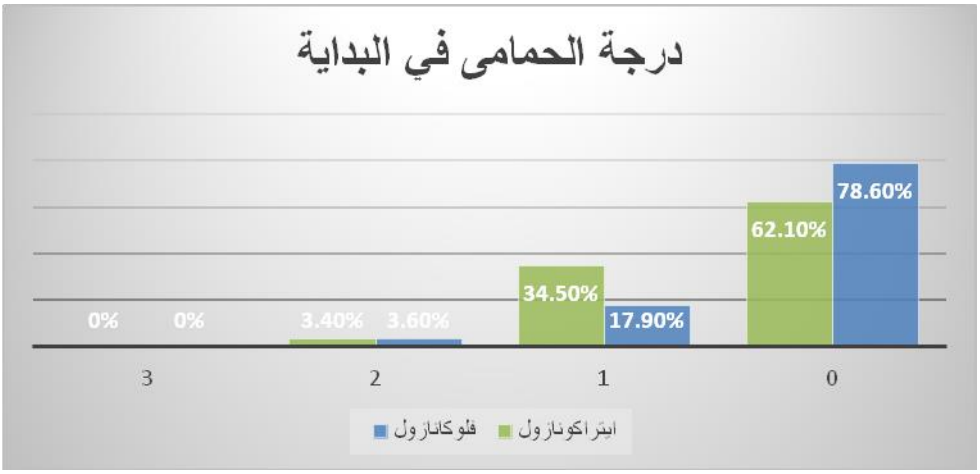
توزع العينة في بداية الدراسة حسب درجة الحمامى وفق مجموعتي العلاج:

سيطرت درجة الحمامى ٠ في كلا مجموعتي العلاج بنسبة ٧٨.٦% و ٦٢.١%، بينما كانت نسبة درجة الحمامى ٣ هي الصفر في كلا المجموعتين، كما هو موضح في الجدول:

جدول (١٧) يبيّن توزع العينة في البداية بحسب درجة الحمامى وفقاً لنوع العلاج.

درجة الحمامى	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	٢٢	٧٨.٦%	١٨	٦٢.١%
١	٥	١٧.٨%	١٠	٣٤.٥%
٢	١	٣.٦%	١	٣.٤%
٣	٠	٠%	٠	٠%

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.359)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لاتوجد علاقة بين نوع العلاج ودرجة الحمامى، وكانت النسبة الأكبر والمسيطرة هي للدرجة صفر.



مخطط (١١)

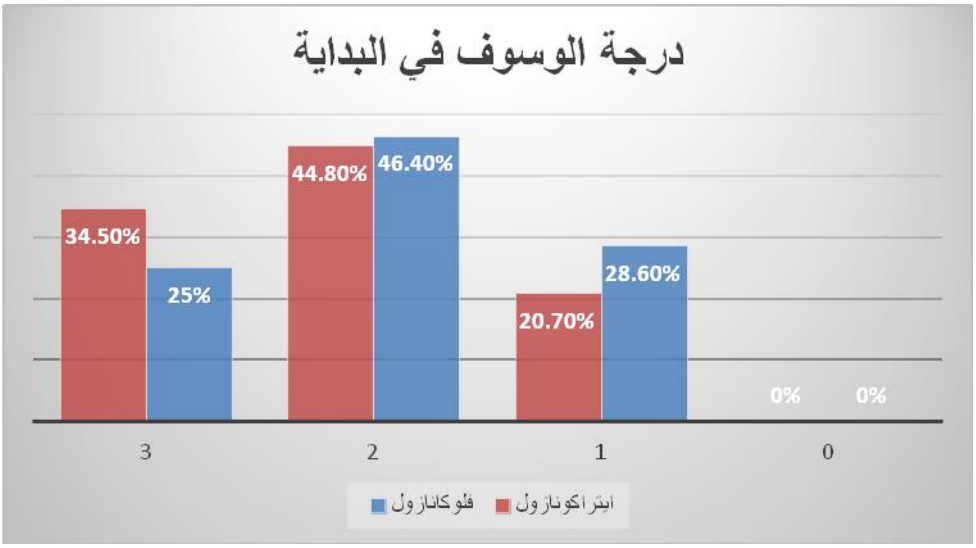
توزع العينة في بداية الدراسة حسب درجة الوسوف وفق مجموعتي العلاج:

كانت درجة الوسوف في بداية الدراسة لدى ٨ مرضى من المجموعة الأولى و ٦ مرضى من المجموعة الثانية هي الدرجة ١، ولدى ١٣ مريض من كلا مجموعتي العلاج الدرجة ٢، ولدى ٧ مرضى من المجموعة الأولى و١٠ مرضى من المجموعة الثانية الدرجة ٣.

جدول (١٨) يبيّن توزع العينة في البداية بحسب درجة الوسوف وفقاً لنوع العلاج.

درجة الوسوف	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	٠	%٠	٠	%٠
١	٨	%٢٨.٦	٦	%٢٠.٧
٢	١٣	%٤٦.٤	١٣	%٤٤.٨
٣	٧	%٢٥	١٠	%٣٤.٥

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.671)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج ودرجة الوسوف وكانت النسبة الأكبر هي للدرجة ٢.



مخطط (١٢)

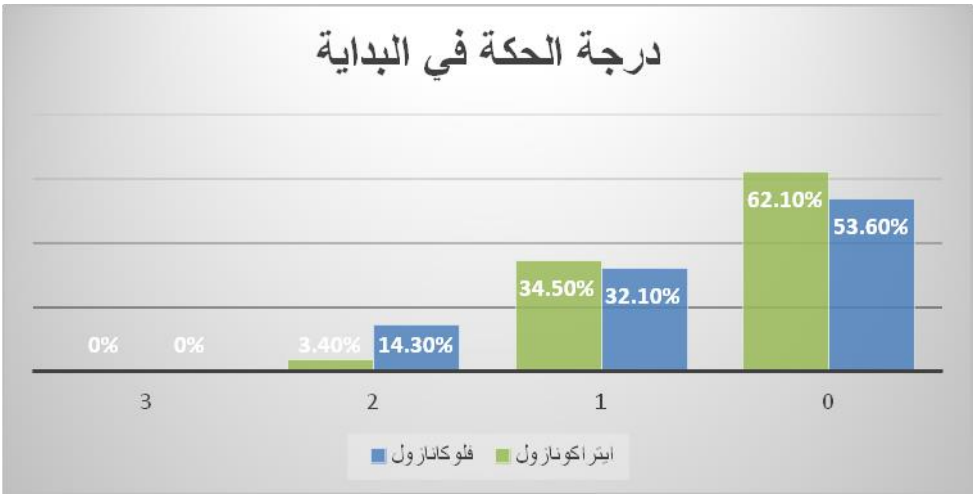
توزع العينة في بداية الدراسة حسب درجة الحكة وفق مجموعتي العلاج:

لم تكن الحكة موجودة لدى أغلب المرضى في كلا مجموعتي العلاج، كما لم يعان أي مريض في كلا المجموعتين من حكة شديدة، كما يوضح الجدول التالي:

جدول (١٩) يبيّن توزع العينة في البداية بحسب درجة الحكة وفقاً لنوع العلاج.

درجة الحكة	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	١٥	%٥٣.٦	١٨	%٦٢.١
١	٩	%٣٢.١	١٠	%٣٤.٥
٢	٤	%١٤.٣	١	%٣.٤
٣	٠	%٠	٠	%٠

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.348)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج ودرجة الحكة.



مخطط (١٣)

المرحلة الثانية(بعد أسبوعين من العلاج):

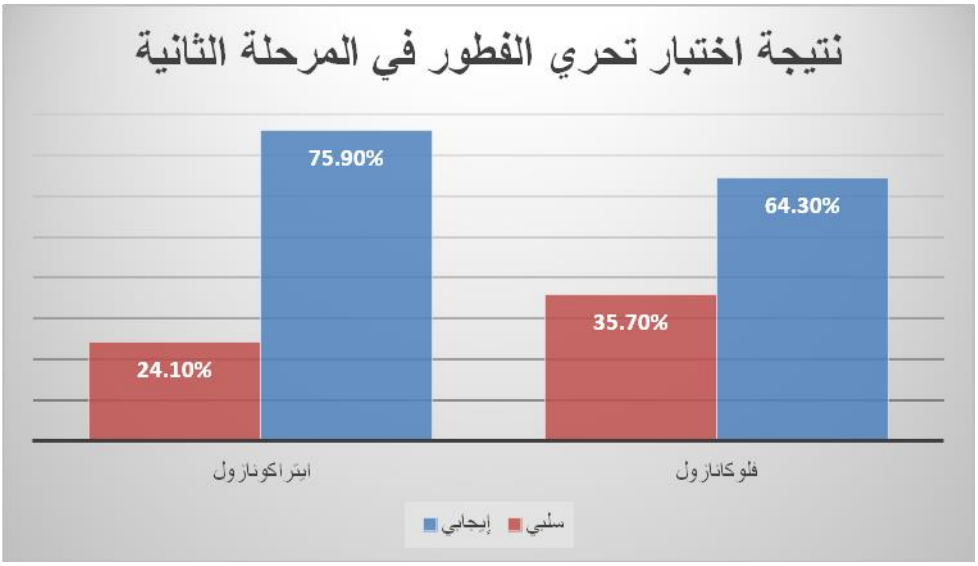
توزع العينة في المرحلة الثانية حسب نتيجة اختبار KOH وفق مجموعتي العلاج:

بقي اختبار KOH إيجابياً في الزيارة الثانية لدى ١٨ مريضاً من المجموعة الأولى و ٢٢ مريضاً من المجموعة الثانية كما هم موضح في الجدول:

جدول (٢٠) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثانية بحسب نتيجة اختبار KOH وفقاً لنوع العلاج.

نتيجة اختبار KOH في المرحلة الثانية	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
إيجابي	١٨	%٦٤.٣	٢٢	%٧٥.٩
سلبي	١٠	%٣٥.٧	٧	%٢٤.١
المجموع	٢٨	%١٠٠	٢٩	%١٠٠

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط لاختبار وجود العلاقة بين نوع العلاج ونتيجة اختبار تحري الفطور في المرحلة الثانية (P-value=0.340)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة نوع العلاج ونتيجة اختبار تحري الفطور في المرحلة الثانية.



مخطط (١٤)

توزع العينة في المرحلة الثانية حسب درجة الحمامى وفق مجموعتي العلاج:

كانت الحمامى غائبة لدى جميع مرضى المجموعة الأولى في الزيارة الثانية، في حين كانت هناك حمامى خفيفة لدى مريضين فقط في المجموعة الثانية، كما يوضح الجدول:

جدول (٢١) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثانية بحسب درجة الحمامى وفقاً لنوع العلاج.

درجة الحمامى في المرحلة الثانية	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	٢٨	%١٠٠	٢٧	%٩٣.١
١	٠	%٠	٢	%٦.٩
٢	٠	%٠	٠	%٠
٣	٠	%٠	٠	%٠

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.157)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج ودرجة الحمامى في المرحلة الثانية.



مخطط (١٥)

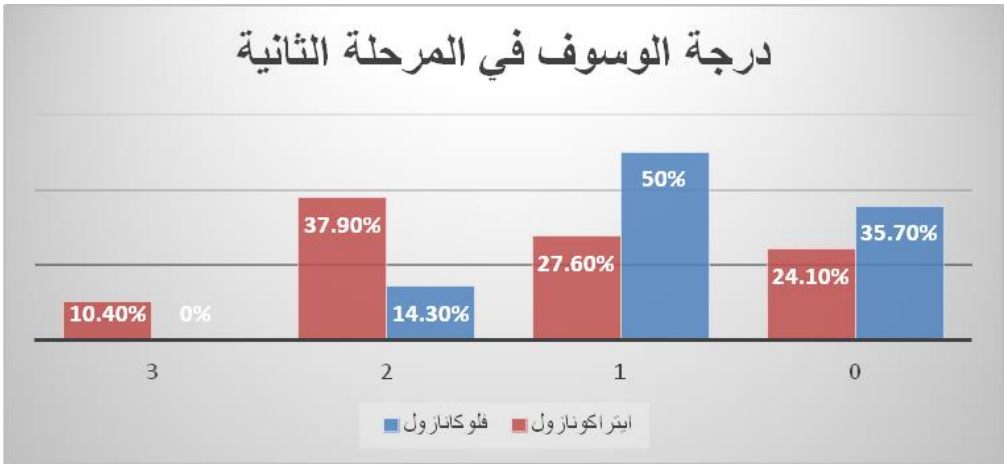
توزع العينة في المرحلة الثانية حسب درجة الوسوف وفق مجموعتي العلاج:

يبين الجدول التالي أن ١٠ مرضى من المجموعة الأولى و ٧ مرضى من المجموعة الثانية قد غابت لديهم الوسوف في الزيارة الثانية. وعانى ١٤ مريض بالمجموعة الأولى من درجة وسوف ١، و٤ مرضى من درجة وسوف ٢، ولم يكن هناك وسوف شديدة لدى أي مريض في هذه المجموعة؛ في حين أن ٨ مرضى من المجموعة الثانية كانت لديهم درجة الوسوف هي ١، و١١ مريض لديهم درجة الوسوف ٢، و٣ مرضى لديهم درجة وسوف ٣.

جدول (٢٢) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثانية بحسب درجة الوسوف وفقاً لنوع العلاج.

درجة الوسوف في المرحلة الثانية	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	١٠	%٣٥.٧	٧	%٢٤.١
١	١٤	%٥٠	٨	%٢٧.٦
٢	٤	%١٤.٣	١١	%٣٧.٩
٣	٠	%٠	٣	%١٠.٤

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.083)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة نوع العلاج ودرجة الوسوف في المرحلة الثانية.



مخطط (١٦)

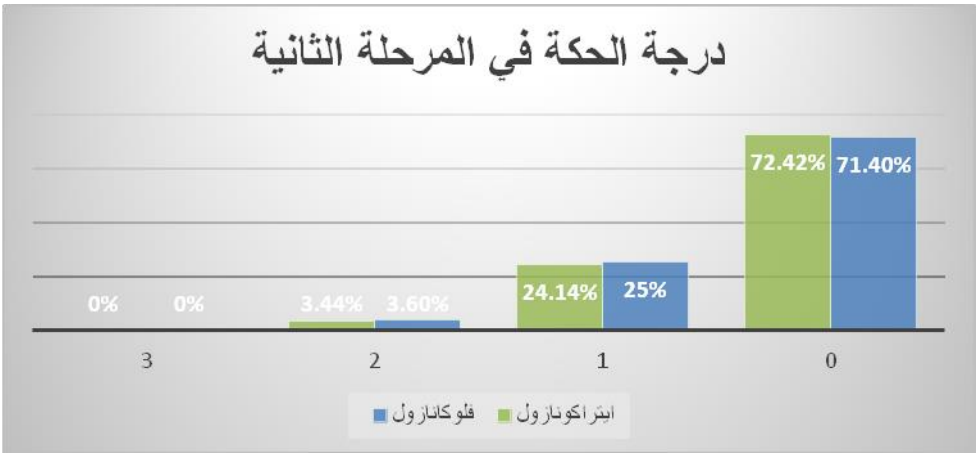
توزع العينة في المرحلة الثانية حسب درجة الحكة وفق مجموعتي العلاج:

كانت الحكة غائبة لدى أغلب المرضى في كلا مجموعتي العلاج، ولم يعان أي مريض في كلا المجموعتين من حكة شديدة، كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول (٢٣) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثانية بحسب درجة الحكة وفقاً لنوع العلاج.

درجة الحكة في المرحلة الثانية	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	٢٠	%٧١.٤	٢١	%٧٢.٤٢
١	٧	%٢٥	٧	%٢٤.١٤
٢	١	%٣.٦	١	%٣.٤٤
٣	٠	%٠	٠	%٠

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.997)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة نوع العلاج ودرجة الحكة في المرحلة الثانية.



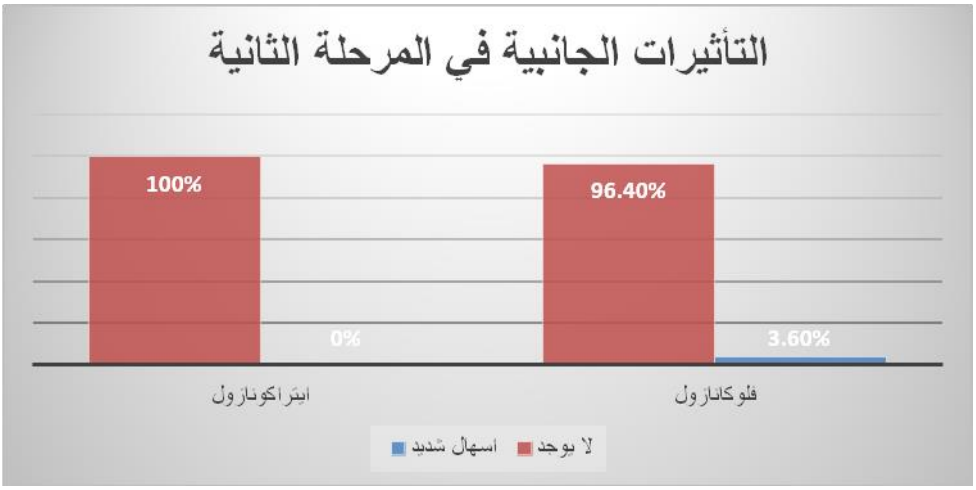
مخطط (١٧)

التأثيرات الجانبية في المرحلة الثانية:

شكا مريض واحد من المرضى المعالجين بالفلوكونازول من حدوث إسهال شديد تالي لأخذ الجرعة، بينما لم يشكُ المرضى المعالجون بالإيتراكونازول من حدوث أي تأثير جانبي، كما يوضح الجدول التالي:

جدول (٢٤) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثانية بحسب وجود تأثيرات جانبية وفقاً لنوع العلاج.

التأثيرات الجانبية في المرحلة الثانية	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
إسهال شديد	١	%٣.٦	٠	%٠
لا يوجد	٢٧	%٩٦.٤	٢٩	%١٠٠
المجموع	٢٨	%١٠٠	٢٩	%١٠٠



مخطط (١٨)

توزع العينة في المرحلة الثانية حسب الشفاء وفق مجموعتي العلاج:

اعتبر المرض شافياً حينما أصبح اختبار تحري الفطور سلبياً وزالت الوسوف والحكة والحمامى بغض النظر عن فرط أو نقص التصبغ، وذلك بعد أسبوعين من بدء العلاج.

نجد أن ١٤ مريضاً من أصل ٥٧ يحققون شرط الشفاء بنسبة ٢٤.٥%، ٨ مرضى منهم ممن عُولجوا بالفلوكانازول من أصل المرضى المعالجين بالفلوكانازول ٢٨ مريض (٢٨.٦%)، و٦ مرضى عُولجوا بالإيتراكونازول من أصل المرضى المعالجين بالإيتراكونازول ٢٩ مريض (٢٠.٧%)، كما يوضح الجدول رقم ٢٥. حيث أصبح اختبار KOH سلبياً لديهم و زالت العلامات الثلاثة: الحكة والوسوف والحمامى.

جدول (٢٥) يبيّن توزع العينة بحسب الشفاء وفقاً لنوع العلاج.

الشفاء	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
شفاء	٨	%٢٨.٦	٦	%٢٠.٧
عدم شفاء	٢٠	%٧١.٤	٢٣	%٧٩.٣
المجموع	٢٨	%١٠٠	٢٩	%١٠٠
P-Value	٠.٤٩٠			

لم تكن هنالك علاقة واضحة ومعنوية تربط الشفاء بنوع الدواء المستخدم في العلاج، وذلك حسب القيمة الاحتمالية (p-value=0.490).

دراسة علاقة الشفاء مع متغيرات الدراسة:

فيما يلي جدولين لإيجاد علاقة الشفاء مع متغيرات الدراسة في كل مجموعة من مجموعات العلاج في العينة، وفيهما قيم احتمالية ونتائج ارتباط أو عدم ارتباط:

جدول (٢٦) يبين علاقة الشفاء مع متغيرات الدراسة في مجموعة المرضى المعالجين بالفلوكانازول.

المعالجين بالفلوكانازول		الشفاء		P-Value=	النتيجة
		شفاء	عدم شفاء		
الجنس	ذكور	٥	١١	٠.٧١٧	لا توجد علاقة
	إناث	٣	٩		
العمر		٣٧.٢ سنة	٣٥.٨ سنة	٠.٦٨٠	لا توجد علاقة
حالة المريض	هجمة أولى	٢	٤	٠.٧٧١	لا توجد علاقة
	ناكس	٦	١٦		
نمط الإصابة	شائع	٨	١٨	٠.٣٥٣	لا توجد علاقة
	مقلوب	٠	٢		
لون الإصابة	قاصرة	٢	١	٠.٢١٤	لا توجد علاقة
	مصطبغة	٥	١٧		
	مصطبغة وقاصرة	١	٢		
مكان الإصابة	جذع	٨	١٨	٠.٦٥٠	لا توجد علاقة
	عنق	4	8		
	أطراف علوية	2	10		
	تحت الإبط	٠	2		
	تحت الثدي	0	2		
درجة الحمامى	٠	٧	١٥	٠.٧٠٧	لا توجد علاقة
	١	١	٤		
	٢	٠	١		
درجة الوسوف	١	٥	٣	٠.٠٢٣	توجد علاقة
	٢	٣	١٠		
	٣	٠	٧		
درجة الحكة	٠	٨	٧	٠.٠٠٨	توجد علاقة
	١	٠	٩		
	٢	٠	٤		

جدول (٢٧) يبين علاقة الشفاء مع متغيرات الدراسة في مجموعة المرضى المعالجين بالإيتراكونازول.

المعالجين بالإيتراكونازول		الشفاء		P-Value=	النتيجة
		شفاء	عدم شفاء		
الجنس	ذكور	٤	١٤	٠.٧٩٤	لا توجد علاقة
	إناث	٢	٩		
العمر		٣٨ سنة	٣٥.٨ سنة	٠.٦٩٦	لا توجد علاقة
حالة المريض	هجمة أولى	١	٥	٠.٧٨٥	لا توجد علاقة
	ناكس	٥	١٨		
نمط الإصابة	شائع	٦	٢٢	٠.٦٠٣	لا توجد علاقة
	مقلوب	٠	١		
لون الإصابة	قاصرة	١	٢	٠.٩٢٥	لا توجد علاقة
	مصطبغة	٥	١٧		
	مصطبغة وقاصرة	٠	٤		
مكان الإصابة	جذع	٦	٢٠	٠.٧٧٤	لا توجد علاقة
	عنق	٤	١٣		
	أطراف علوية	٣	٩		
	تحت الإبط	٠	١		
	تحت الثدي	٠	١		
درجة الحمامى	٠	٥	١٣	٠.٤٧٠	لا توجد علاقة
	١	١	٩		
	٢	٠	١		
درجة الوسوف	١	٥	١	٠.٠٠9	توجد علاقة
	٢	١	١٢		
	٣	٠	١٠		
درجة الحكة	٠	٥	١٣	٠.٤٧٠	لا توجد علاقة
	١	١	٩		
	٢	٠	١		

حسب الجدولين السابقين:

في مجموعة الفلوكانازول: توجد علاقة بين الشفاء وكل من درجة الوسوف ودرجة الحكة، وتعتبر العلاقة عكسية أي كلما زادت درجة الوسوف والحكة نقصت نسبة الشفاء. ونجد أن الفلوكونازول أدى إلى شفاء النخالية ذات الوسوف والحكة الخفيفة فقط.
في مجموعة الإيتراكونازول: توجد علاقة بين الشفاء ودرجة الوسوف وهذه العلاقة عكسية، أي كلما زادت درجة الوسوف نقصت نسبة الشفاء. ونجد أن الإيتراكونازول أدى إلى شفاء النخالية ذات الوسوف الخفيفة فقط.

المرحلة الثالثة(بعد ٨ أسابيع من العلاج):

المرحلة الثالثة هي متابعة لحالات المرضى ال ١٤ الذين شفوا في المرحلة الثانية، وفيما يلي نراقب نتائجهم بالنسبة لاختبار KOH ودرجة الحمامى والحكة والوسوف، وهل حدث لديهم نكس أم لا:

توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب نتيجة اختبار KOH وفق مجموعتي العلاج:

عاد اختبار KOH إيجابياً في الزيارة الثالثة لدى ٥ مرضى من المجموعة الأولى و ٤ مرضى من المجموعة الثانية كما هم موضح في الجدول:

جدول (٢٨) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثالثة بحسب نتيجة KOH وفقاً لنوع العلاج.

نتيجة KOH في المرحلة الثالثة	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
إيجابي	٥	%٦٢.٥	٤	%٦٦.٧
سلبي	٣	%٣٧.٥	٢	%٣٣.٣
المجموع	٨	%١٠٠	٦	%١٠٠

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.872)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج ونتيجة اختبار تحري الفطور في المرحلة الثالثة.



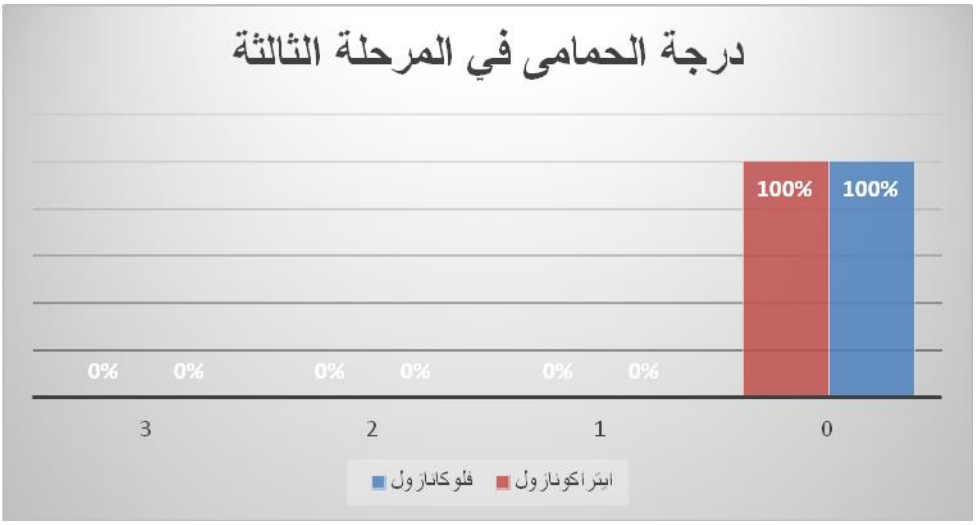
مخطط (١٩)

توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب درجة الحمامى وفق مجموعتي العلاج:

بقيت الحمامى غائبة لدى جميع مرضى مجموعتي العلاج في الزيارة الثالثة كما يبين الجدول التالي:

جدول (٢٩) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثالثة بحسب درجة الحمامى وفقاً لنوع العلاج.

درجة الحمامى في المرحلة الثالثة	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	٨	%١٠٠	٦	%١٠٠
١	٠	%٠	٠	%٠
٢	٠	%٠	٠	%٠
٣	٠	%٠	٠	%٠



مخطط (٢٠)

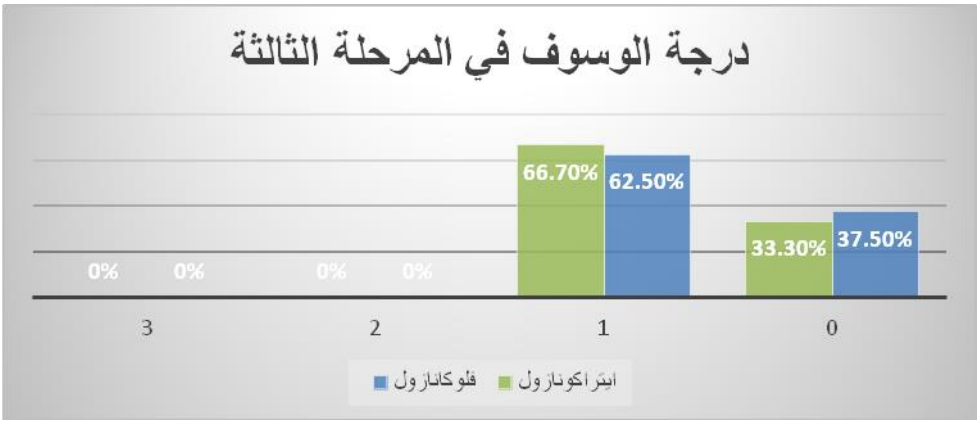
توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب درجة الوسوف وفق مجموعتي العلاج:

يبين الجدول التالي أن ٥ مرضى من المجموعة الأولى و٤ مرضى من المجموعة الثانية تطور لديهم وسوف خفيفة، بينما بقيت الوسوف غائبةً لدى باقي مرضى مجموعتي العلاج.

جدول (٣٠) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثالثة بحسب درجة الوسوف وفقاً لنوع العلاج.

درجة الوسوف في المرحلة الثالثة	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	٣	%٣٧.٥	٢	%٣٣.٣
١	٥	%٦٢.٥	٤	%٦٦.٧
٢	٠	%٠	٠	%٠
٣	٠	%٠	٠	%٠

بلغت القيمة الاحتمالية للاختبار المطبق لإيجاد الارتباط (P-value=0.872)، وهي أكبر من مستوى المعنوية (٠.٠٥)، وبالتالي لا توجد علاقة بين نوع العلاج ودرجة الوسوف في المرحلة الثالثة.



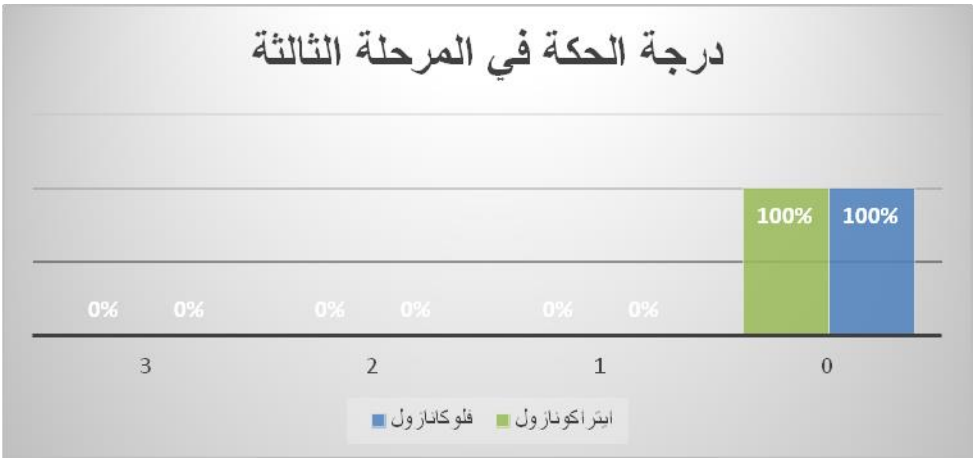
مخطط (٢١)

توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب درجة الحكة وفق مجموعتي العلاج:

يوضح الجدول التالي أن الحكة بقيت غائبة لدى جميع مرضى مجموعتي العلاج في الزيارة الثالثة.

جدول (٣١) يبيّن توزع العينة في المرحلة الثالثة بحسب درجة الحكة وفقاً لنوع العلاج.

درجة الحكة في المرحلة الثالثة	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
٠	٨	%١٠٠	٦	%١٠٠
١	٠	%٠	٠	%٠
٢	٠	%٠	٠	%٠
٣	٠	%٠	٠	%٠



مخطط (٢٢)

توزع العينة في المرحلة الثالثة حسب النكس وفق مجموعتي العلاج:

اعتبر المرض ناكساً حينما عادت الأعراض والعلامات السريرية بعد زوالها، أو حينما عاد اختبار تحري الفطور إيجابياً بعد سلبيته، وذلك بعد ثمانية أسابيع من العلاج.

نجد أن ٩ مرضى من أصل ١٤ يحققون شرط النكس بنسبة ٦٤.٣%، ٥ مرضى منهم ممن عُولجوا بالفلوكانازول من أصل ٨ مرضى (٦٢.٥%)، و٤ مرضى ممن عُولجوا بالإيتراكونازول من أصل ٦ مرضى (٦٦.٧%)، كما يوضح الجدول رقم ٣٢.

إن المرضى التسعة الذين نكسوا كانت نتيجة اختبار تحري الفطور لديهم إيجابيةً، بالإضافة إلى أن درجة الوسوف لديهم جميعاً هي ١، أمّا درجات الحكة والحمامى هي صفر لجميعهم.

جدول (٣٢) يبيّن توزع العينة بحسب النكس وفقاً لنوع العلاج.

النكس	نوع العلاج			
	فلوكانازول		إيتراكونازول	
نكس	٥	%٦٢.٥	٤	%٦٦.٧
عدم نكس	٣	%٣٧.٥	٢	%٣٣.٣
المجموع	٨	%١٠٠	٦	%١٠٠
P-Value	٠.٨٧٢			

إن العلاقة بين النكس ونوع الدواء المستخدم في العلاج غير هامة إحصائياً ولا تدل على ارتباط فيما بينهما، وذلك بحسب القيمة الاحتمالية المحسوبة أعلاه.

دراسة علاقة النكس مع متغيرات الدراسة:

فيما يلي جدولين تمت فيهما مقارنة مرضى النكس مع متغيرات الدراسة في سبيل البحث عن المتغيّر المؤثر على النكس في المرحلة الثالثة، وكل جدول هو خاص بمجموعة علاج:

جدول (٣٣) يبين علاقة النكس في المرحلة الثالثة مع متغيرات الدراسة في مجموعة المرضى المعالجين بالفلوكانازول.

المعالجين بالفلوكانازول		النكس		P-Value=	النتيجة
		يوجد نكس	لا يوجد نكس		
الجنس	ذكور	٤	١	٠.١٨٧	لا توجد علاقة
	إناث	١	٢		
العمر		٣٥ سنة	٣٧.٣ سنة	٠.٨١١	لا توجد علاقة
حالة المريض	هجمة أولى	٢	٠	٠.٢٠٦	لا توجد علاقة
	ناكس	٣	٣		
نمط الإصابة	شائع	٥	٣	–	–
	مقلوب	٠	٠		
لون الإصابة	قاصرة	١	١	٠.٦٨٨	لا توجد علاقة
	مصطبغة	٣	٢		
	مصطبغة وقاصرة	١	٠		
مكان الإصابة	جذع	٥	٣	٠.٤٤٧	لا توجد علاقة
	عنق	٣	١		
	أطراف علوية	١	١		
درجة الحمامى	٠	٥	٢	٠.١٦٨	لا توجد علاقة
	١	٠	١		
درجة الوسوف	١	٢	٣	٠.٠٩٠	لا توجد علاقة
	٢	٣	٠		
درجة الحكة	٠	٥	٣	–	–

جدول (٣٤) يبين علاقة النكس في المرحلة الثالثة مع متغيرات الدراسة في مجموعة المرضى المعالجين بالإيتراكونازول.

المعالجين بالإيتراكونازول		النكس		P-Value=	النتيجة
		يوجد نكس	لا يوجد نكس		
الجنس	ذكور	٣	١	٠.٥٤٠	لا توجد علاقة
	إناث	١	١		
العمر		٤١ سنة	٢٤ سنة	٠.٠٨٢	لا توجد علاقة
حالة المريض	هجمة أولى	٠	١	٠.١٢١	لا توجد علاقة
	ناكس	٤	١		
نمط الإصابة	شائع	٤	٢	–	–
	مقلوب	٠	٠		
لون الإصابة	قاصرة	١	٠	٠.٤٣٩	لا توجد علاقة
	مصطبغة	٣	٢		
مكان الإصابة	جذع	٤	٢	٠.٧٢٤	لا توجد علاقة
	عنق	٣	١		
	أطراف علوية	٣	١		
درجة الحمامى	٠	٣	٢	٠.٤٣٩	لا توجد علاقة
	١	١	٠		
درجة الوسوف	١	٣	٢	٠.٤٣٩	لا توجد علاقة
	٢	١	٠		
درجة الحكة	٠	٣	٢	٠.٤٣٩	لا توجد علاقة
	١	١	٠		

نجد من الجدولين السابقين أن جميع القيم الاحتمالية الناتجة هي سلبية وغير معنوية ولا تدل على ارتباط النكس بأي متغير من متغيرات الدراسة بأي من مجموعتي العلاج، وقد يكون أحد أسباب هذه النتائج السلبية هو صغر حجم العينة.

مناقشة النتائج وتحليلها:

شملت الدراسة ٥٧ مريضاً وُزعوا على مجموعتي العلاج بحيث ضمت المجموعة الأولى (المجموعة المعالجة بالفلوكونازول) ٢٨ مريضاً، في حين ضمت المجموعة الثانية (المجموعة المعالجة بالإيتراكونازول) ٢٩ مريضاً.

كان عدد المرضى الذكور أكبر من عدد المريضات الإناث في كلا مجموعتي العلاج، حيث شملت المجموعة الأولى ١٦ مريضاً و١٢ مريضةً، وشملت المجموعة الثانية ١٨ مريضاً و١١ مريضةً. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين جنس المرضى ونوع العلاج.

تراوحت أعمار المرضى في المجموعة الأولى ما بين ١٧ سنة و ٥٥ سنة، بمتوسط حسابي ٣٦.٣، بينما تراوحت أعمار المرضى في المجموعة الثانية ما بين ١٧ سنة و ٥٧ سنة، بمتوسط حسابي ٣٧.٥. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين عمر المرضى ونوع العلاج.

تم توزيع المرضى إلى خمس فئات عمرية. كانت الفئة العمرية الأكثر عدداً هي الفئة العمرية ما بين ٢١ إلى ٣٠ سنة حيث ضمت ١٨ مريضاً، تليها الفئة العمرية ما بين ٣١ إلى ٤٠ سنة والتي ضمت ١٧ مريضاً، ثم الفئة العمرية ما بين ٤١ إلى ٥٠ سنة التي ضمت ١٣ مريضاً، ثم الفئة العمرية ما بين ٥١ إلى ٦٠ سنة ضمت ٧ مرضى، وأخيراً تأتي الفئة العمرية الأقل عدداً وهي الفئة العمرية مابين ١٠ إلى ٢٠ سنة والتي ضمت مريضين.

سيطر النمط الشائع للنخالية المبرقشة بشكل واضح على النمط المقلوب في كلا مجموعتي العلاج، حيث بلغت نسبة المصابين بالنمط الشائع ٩٢.٩% و٩٦.٦%، في حين بلغت نسبة المصابين بالنمط المقلوب ٧.١% و٣.٤%. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين نمط الإصابة ونوع العلاج.

كما سيطر النمط المصطبغ للنخالية المبرقشة بشكل واضح على النمط القاصر في كلا مجموعتي العلاج، حيث شملت المجموعة الأولى ٢٢ مريضاً مصاباً بالنمط المصطبغ للنخالية المبرقشة و٣ مرضى مصابين بالنمط القاصر، بينما شملت المجموعة الثانية ٢٢ مريضاً مصاباً بالنمط المصطبغ و ٣ مرضى مصابين بالنمط القاصر. أما باقي المرضى فقد ظهرت لديهم إصابة بالنمط المصطبغ

والقاصر معاً، وهؤلاء قد بلغ عددهم ٣ مرضى في المجموعة الأولى و ٤ مرضى في المجموعة الثانية. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين نمط النخالية من حيث اللون و نوع العلاج.

شكى ٦ مرضى من كلا المجموعتين في زيارتهم الأولى من هجمة أولى للمرض، بينما كان باقي المرضى بحالة نكس. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين نوع العلاج وحالة المريض (هجمة أولى– نكس).

شكلت إصابة الجذع النسبة الأكبر لمكان الإصابة في كلا مجموعتي العلاج (٩٢.٩% في المجموعة الأولى و٨٩.٧% في المجموعة الثانية). في المجموعة الأولى بلغت نسبة إصابة العنق والأطراف العلوية ٤٢.٩% لكل مكان، وكلاً من تحت الإبط وتحت الثدي ٧.١%؛ بينما في المجموعة الثانية بلغت نسبة إصابة العنق ٥٨.٦%، والأطراف العلوية ٤١.٤%، وكلاً من تحت الإبط وتحت الثدي ٣.٤%. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين مكان الإصابة ونوع العلاج.

لم تكن الحمامى موجودة لدى أغلب المرضى في كلا مجموعتي العلاج(بنسبة ٧٨.٦% في المجموعة الأولى و٦٢.١% في المجموعة الثانية)، بينما كانت نسبة درجة الحمامى ١ هي ١٧.٨% في المجموعة الأولى و ٣٤.٥% في المجموعة الثانية، ونسبة درجة الحمامى ٢ هي ٣.٦% في المجموعة الأولى و ٣.٤% في المجوعة الثانية، ولم يعان أي مريض في كلا المجموعتين من درجة حمامى ٣. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين درجة الحمامى ونوع العلاج.

كما لم تكن الحكة موجودة لدى أغلب المرضى في كلا مجموعتي العلاج (بنسبة ٥٣.٦% في المجموعة الأولى ٦٢.١% في المجموعة الثانية)، بينما كانت نسبة درجة الحكة ١ هي ٣٢.١% في المجموعة الأولى و ٣٤.٥% في المجموعة الثانية، ونسبة درجة الحكة ٢ هي ١٤.٣% في المجموعة الأولى و ٣.٤% في المجوعة الثانية، ولم يعان أي مريض في كلا المجموعتين من درجة حكة ٣. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين درجة الحكة ونوع العلاج.

كانت النسبة الأكبر من المرضى لديها درجة الوسوف ٢ (٤٦.٤% في المجموعة الأولى و ٤٤.٨% في المجموعة الثانية)، بينما كانت نسبة درجة الوسوف ١ هي ٢٨.٦% في المجموعة الأولى و ٢٠.٧% في المجموعة الثانية، و نسبة درجة الوسوف ٣ هي ٢٥% في المجموعة الأولى

و١٠% في المجموعة الثانية. ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين درجة الوسوف ونوع العلاج.

تمت إعادة تقييم الوسوف والحكة والحمامى واختبار تحري الفطور بعد أسبوعين من العلاج (المرحلة الثانية)، وذلك لتحديد حدوث شفاء من عدمه، إضافةً إلى تقييم حدوث أي تأثير جانبي للدواء الموصوف:

بقي اختبار KOH إيجابياً في الزيارة الثانية بنسبة ٦٤.٣% في المجموعة الأولى و٧٥.٩% في المجموعة الثانية.

غابت الحمامى لدى جميع مرضى المجموعة الأولى في الزيارة الثانية، في حين بقيت هناك **حمامى خفيفة** لدى مريضين فقط في المجموعة الثانية بنسبة ٦.٩%.

زالت الوسوف بالكامل بنسبة ٣٥.٧% في المجموعة الأولى وبنسبة ٢٤.١% في المجموعة الثانية، وأصبحت نسبة درجة الوسوف ١ هي ٥٠% و ٢٧.٦%، ونسبة درجة الوسوف ٢ هي ١٤.٣% و ٣٧.٩%، ولم يعان أي مريض في المجموعة الأولى من درجة وسوف ٣ مقابل نسبة ١٠.٤% في المجموعة الثانية.

زالت الحكة بنسبة ٧١.٤% في المجموعة الأولى وبنسبة ٧٢.٤٢% في المجموعة الثانية، وأصبحت نسبة درجة الحكة ١ في المجموعة الأولى ٢٥% وفي المجموعة الثانية ٢٤.١٤%، ونسبة درجة الحكة ٢ في المجموعة الأولى ٣.٦% وفي المجموعة الثانية ٣.٤٤%، ولم يعان أي مريض في كلا المجموعتين من درجة الحكة ٣.

ولم تظهر الاختبارات الإحصائية في المرحلة الثانية وجود علاقة بين نوع العلاج وكلاً من نتيجة اختبار *KOH* ودرجة الحمامى والوسوف والحكة.

اعتبر المرض شافياً حينما أصبح اختبار تحري الفطور سلبياً وزالت الوسوف والحكة والحمامى بغض النظر عن فرط أو نقص التصبغ، وذلك بعد أسبوعين من بدء العلاج، ومنه وجدنا أن ١٤ مريضاً من أصل ٥٧ حقق شرط الشفاء بنسبة ٢٤.٥%، ٨ مرضى منهم ممن عُولجوا بالفلوكانازول من أصل المرضى المعالجين بالفلوكانازول ٢٨ مريض **(٢٨.٦%)**، و٦ مرضى عُولجوا بالإيتراكونازول من أصل المرضى المعالجين بالإيتراكونازول ٢٩ مريض **(٢٠.٧%)**. حيث كان اختبار KOH سلبي لديهم و زالت العلامات الثلاثة: الحكة والوسوف والحمامى.

ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين حدوث الشفاء ونوع الدواء المستخدم، بمعنى **أن الفلوكونازول والإيتراكونازول بالجرعة الموصوفة لهما نفس الفعالية في علاج النخالية المبرقشة.**

وأظهرت الاختبارات الإحصائية المطبقة لإيجاد علاقة الشفاء مع متغيرات الدراسة (العمر، الجنس، نمط الإصابة، مكان الإصابة، نمط النخالية من حيث اللون، درجة الحمامى، درجة الوسوف، درجة الحكة) أنه في مجموعة الفلوكانازول يوجد ارتباط بين الشفاء وكل من درجة الوسوف ودرجة الحكة، **حيث أدى الفلوكونازول إلى شفاء النخالية ذات الوسوف والحكة الخفيفة فقط**؛ بينما في مجموعة الإيتراكونازول يوجد ارتباط بين الشفاء ودرجة الوسوف، حيث **أدى الإيتراكونازول إلى شفاء النخالية ذات الوسوف الخفيفة فقط.** ولم يظهر وجود علاقة بين الشفاء وباقي متغيرات الدراسة.

من ناحية التأثيرات الجانبية كان **كلا الدوائين آمناً**، حيث شكى مريضاً واحداً فقط من المرضى المعالجين بالفلوكونازول من حدوث إسهالاً شديداً تالياً لأخذ الجرعة، بينما لم يشكُ المرضى المعالجين بالإيتراكونازول من حدوث أي تأثير جانبي.

تمت المتابعة السريرية والمخبرية لحالات المرضى ال ١٤ الذين شفوا في المرحلة الثانية لتقييم حدوث النكس بعد ٨ أسابيع من العلاج (المرحلة الثالثة):
حيث عاد اختبار KOH إيجابياً بعد سلبيته بنسبة ٦٢.٥% في المجموعة الأولى وبنسبة ٦٦.٧% في المجموعة الثانية.
بقيت الحمامى والحكة غائبة لدى جميع مرضى مجموعتي العلاج، بينما **عادت الوسوف بدرجة خفيفة** بنسبة ٦٢.٥% في المجموعة الأولى وبنسبة ٦٦.٧% في المجموعة الثانية.
اعتبر المرض ناكساً حينما عادت الأعراض والعلامات السريرية بعد زوالها، أو حينما عاد اختبار تحري الفطور إيجابياً بعد سلبيته، وذلك بعد ثمانية أسابيع من العلاج.
ومنه وجدنا أن ٩ مرضى من أصل ١٤ حققوا شرط النكس بنسبة ٦٤.٣%، ٥ مرضى منهم ممن عُولجوا بالفلوكانازول من أصل ٨ مرضى **(٦٢.٥%)**، و٤ مرضى ممن عُولجوا بالإيتراكونازول من أصل ٦ مرضى **(٦٦.٧%)**.

ولم تظهر الاختبارات الإحصائية وجود علاقة بين حدوث النكس ونوع الدواء المستخدم، بمعنى **أن النخالية المبرقشة تنكس على كل من الفلوكونازول والإيتراكونازول بالجرعة الموصوفة بنفس الاحتمالية.**

وأظهرت الاختبارات الإحصائية المطبقة لإيجاد علاقة النكس مع متغيرات الدراسة (العمر، الجنس، نمط الإصابة، مكان الإصابة، نمط النخالية من حيث اللون، درجة الحمامى، درجة الوسوف، درجة الحكة) **عدم ارتباط النكس بأي متغير من متغيرات الدراسة في كلا مجموعتي العلاج**، وقد يكون أحد الأسباب هو صغر حجم العينة.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

- دراسة بعنوان:[٦٧]

Single-dose fluconazole versus itraconazole in pityriasis versicolor.

أجراها Ram Pratap وزملاؤه في الهند عام ٢٠٠٤ م.

		الدراسة الهندية	دراستنا
هدف الدراسة		مقارنة فعالية وأمان جرعة فموية وحيدة (٤٠٠ ملغ) من الفلوكونازول مقابل جرعة مماثلة من الإيتراكونازول في علاج النخالية المبرقشة.	
عدد مرضى الدراسة		٤٠ مريض: مجموعة ١(الفلوكونازول): ٢٠ مريض مجموعة ٢(الإيتراكونازول): ٢٠ مريض	**٥٧ مريض:** مجموعة ١: ٢٨ مريض مجموعة ٢: ٢٩ مريض
متوسط العمر		مجموعة ١: ٢٦.٧ مجموعة ٢: ٢٦.٣٥	مجموعة ١: ٣٦.٣ مجموعة ٢: ٣٧.٥
الجنس		مجموعة ١: ذكور: ١٦- إناث: ٤ مجموعة ٢: ذكور: ١٢- إناث: ٨	مجموعة١: ذكور:١٦- إناث:١٢ مجموعة٢: ذكور:١٨- إناث:١١
مساحة الإصابة		أكثر من ١٥%	أكثر من ١٠%
اللون	قاصرة	**مجموعة ١ : ٦٥%**	مجموعة ١ : ١٠.٧%

		مجموعة ٢ : ٣٥%	مجموعة ٢ : ١٠.٣%
	مصطبغة	مجموعة ١ : ١٥% مجموعة ٢ : ١٠%	**مجموعة ١ : ٧٨.٦%** **مجموعة ٢ : ٧٥.٩%**
	مصطبغة+ قاصرة	مجموعة ١ : ٢٠% مجموعة ٢ : ٥٥%	مجموعة ١ : ١٠.٨% مجموعة ٢ : ١٣.٨%
الحمامى		مجموعة ١ : ١٠% مجموعة ٢ : ١٥%	مجموعة ١ : ٢١.٤% مجموعة ٢ : ٣٧.٩%
طريقة المتابعة		سريرياً (اللون– الوسوف– الحكة) اختبار KOH – **الزرع الفطري**	سريرياً(الوسوف–الحكة–**الحمامى**) اختبار KOH
النتائج بعد أسبوعين	زوال الوسوف	مجموعة ١: **٤٠%** مجموعة ٢: ٥%	مجموعة ١: ١٠% مجموعة ٢: ٧%
	زوال الحكة	بكلا المجموعتين : 100%	مجموعة ١: ٧١.٤% مجموعة ٢: ٧٢.٤%
	زوال الحمامى	لم تدرس النسبة	مجموعة ١ : ١٠٠% مجموعة ٢ : ٩٣.١%
	سلبية اختبار KOH	**مجموعة ١: ٣٠%** **مجموعة ٢: ١٥%**	**مجموعة ١: ٣٥.٧%** **مجموعة ٢: ٢٤.١%**
	سلبية الزرع	مجموعة ١: ١٠% مجموعة ٢: ٥%	لم نجر زرع
	الشفاء	سلبية اختبار KOH + الزرع	سلبية اختبار KOH + زوال الوسوف والحكة والحمامى
	نسبة الشفاء	**مجموعة ١: ١٠%** **مجموعة ٢: ٥%**	**مجموعة ١: ٢٨.٦%** **مجموعة ٢: ٢٠.٧%**
	التأثيرات الجانبية	مجموعة ١: مريض واحد حدث لديه إسهال خفيف وصداع.	مجموعة ١: مريض واحد حدث لديه إسهال شديد.

		مجموعة ٢: لايوجد	مجموعة ٢: لايوجد

بالمقارنة بين الدراستين نجد أنه كانت نسب الشفاء منخفضة بعد أسبوعين من العلاج في كلتا الدراستين، ولم تحدث تأثيرات جانبية هامة للدوائين في كلتيهما.

- دراسة بعنوان:[١٢٧]

Comparative evaluation of single dose regimen with two dose regimen of fluconazole in the treatment of tinea versicolor: A double blind placebo controlled study.

أجراها Balachandran C وزملاؤه في الهند عام ١٩٩٩ م.

ضمت الدراسة ٣٠ مريض تم تقسيمهم ضمن مجموعتين:

المجموعة الأولى: ١٨ مريض تم علاجهم بالفلوكونازول جرعة وحيدة ٤٠٠ ملغ.

المجموعة الثانية: ١٢ مريض تلقوا علاج غفل.

في المجموعة الأولى:

حقق ٨ مرضى (بنسبة ٤٤.٤%) الشفاء الفطري وذلك بعد أسبوعين من العلاج.

تمت متابعة الدراسة على ١٠ مرضى ممن بقي لديهم اختبار KOH إيجابي، حيث أُعطوا جرعة أخرى ٤٠٠ ملغ من الفلوكونازول بعد أسبوعين من الجرعة الأولى، فحقق ٩ مرضى من أصل ١٠ (بنسبة ٩٠%) الشفاء بعد أسبوعين من الجرعة الثانية.

	الدراسة الهندية	دراستنا
مساحة الإصابة	١٨% أو أكثر	أكثر من ١٠%
عدد المرضى	١٨مريض تلقوا جرعة وحيدة ١٠ مرضى تلقوا جرعتين	٢٨ مريض
طريقة المتابعة	سريرياً(مساحة الإصابة- اللون) اختبار KOH التأثيرات الجانبية	سريرياً (الحمامى- الوسوف- الحكة) اختبار KOH التأثيرات الجانبية
نسبة الشفاء بعد أسبوعين	٤٤.٤% بعد أسبوعين من أول جرعة ٩٠% بعد أسبوعين من ثاني جرعة	٢٨.٥%
التأثيرات الجانبية	٣مرضى(مريضين ممن تلقوا جرعة وحيدة ومريض ممن تلقوا جرعتين) عانوا من صداع خفيف وغثيان	مريض واحد حدث لديه إسهال شديد.

فكانت النتيجة أن الفلوكونازول بجرعة وحيدة ٤٠٠ ملغ ذو فعالية منخفضة في علاج النخالية المبرقشة – وهذا مشابه لما توصلت إليه دراستنا- ، في حين كانت جرعتين ٤٠٠ ملغ/ الجرعة من الفلوكونازول بفاصل أسبوعين ذات فعالية عالية. كما لم يحدث أي تأثير جانبي هام لدى المرضى – كما في دراستنا-.

- دراسة بعنوان:[٨٢]

Efficacy of Itraconazole in the Prophylactic Treatment of Pityriasis (Tinea) Versicolor.

أجراها Faergemann J وزملاؤه في السويد عام ٢٠٠٢ م.

دراسة النكس:	الدراسة السويدية	دراستنا
الدواء المدروس	إيتراكونازول بجرعة ٤٠٠ ملغ/الشهر لمدة ٦ أشهر	إيتراكونازول ٤٠٠ ملغ جرعة وحيدة
عدد المرضى	١٠٢	٦
متابعة النكس	بنهاية الشهر السادس للعلاج	بعد ٨ أسابيع من إعطاء الجرعة
نسبة النكس	%١٢	%٦٦.٧

حقق الإيتراكونازول بجرعة ٤٠٠ ملغ في الدراسة السويدية نسبة نكس منخفضة حيث تم تكرار هذه الجرعة شهرياً لمدة ٦ أشهر، بينما أدت الجرعة الوحيدة منه في دراستنا إلى نسبة نكس عالية.

- لمحة سريعة عن دراسة أخرى مشابهة:

- الدراسة بعنوان:[١٢٨]

Efficacy of three short-term regimens of itraconazole in the treatment of pityriasis versicolor.

أجراها Kokturk A وزملاؤه في تركيا عام ٢٠٠٢ م.

تم تقسيم المرضى إلى ٣ مجموعات تضم كل مجموعة ٢٠ مريض، أُعطوا الإيتراكونازول وفق مايلي:

المجموعة الأولى جرعة ٢٠٠ ملغ/ يوم لمدة ٥ أيام.

المجموعة الثانية جرعة ٤٠٠ ملغ/ يوم لمدة ٣ أيام.

المجموعة الثالثة جرعة ٤٠٠ ملغ لمدة يوم واحد.

تم تقييم المرضى سريرياً ومخبرياً في بداية الدراسة، وبعد أسبوع، وبعد شهر.

وكانت النتيجة أن جرعة ٤٠٠ ملغ/ يوم لمدة ٣ أيام من الإيتراكونازول ذات فعالية عالية في علاج النخالية المبرقشة، وكانت بنفس فعالية جرعة ٢٠٠ملغ/ يوم لمدة ٥ أيام. أما جرعة ٤٠٠ ملغ لمدة يوم واحد فكانت ذات فعالية منخفضة – وهذا مشابه لما توصلت إليه دراستنا -.

صور لبعض مرضى الدراسة:

مجموعة الإيتراكونازول:

- المريض ١:

نخالية مبرقشة مصطبغة- نمط مقلوب- وسوف ٢- حمامى ١- حكة ١

بعد أسبوعين: عدم شفاء- وسوف ١- حمامى ٠ - حكة ١

قبل العلاج



بعد أسبوعين



المريض ٢:

نخالية مبرقشة مصطبغة– وسوف ٢

بعد أسبوعين: عدم شفاء– وسوف ١

قبل العلاج

بعد أسبوعين



مجموعة الفلوكونازول:

المريض ١:

نخالية مبرقشة قاصرة– وسوف ١– حكة ٢

بعد أسبوعين: عدم شفاء– وسوف ٠– حكة ١

قبل العلاج بعد أسبوعين

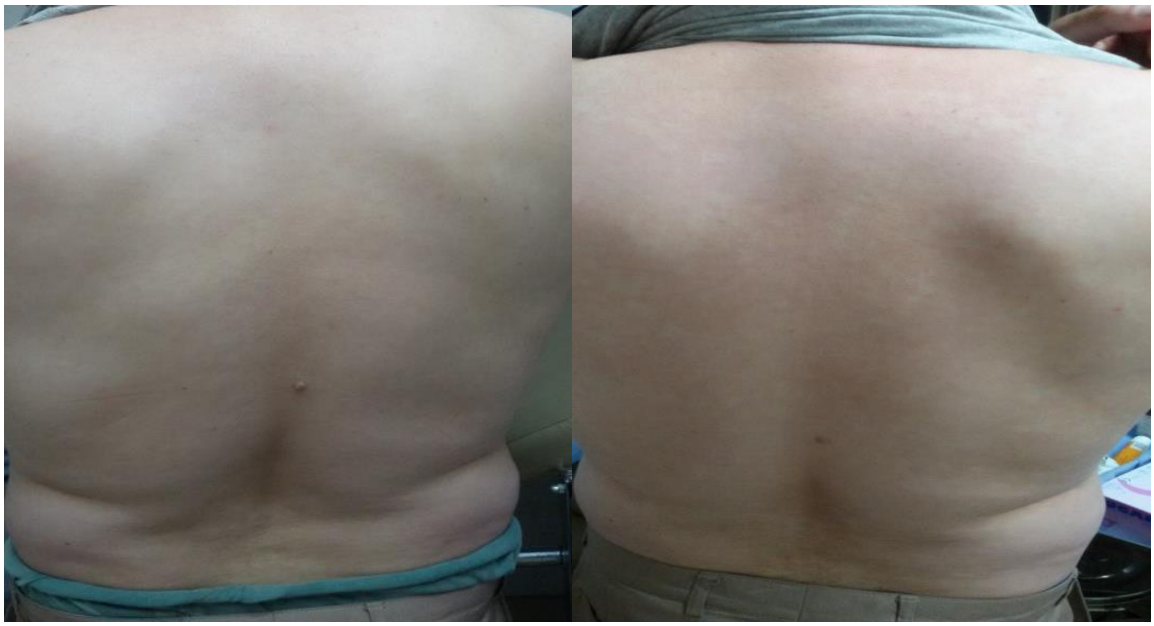


- المريض ٢:

نخالية مبرقشة مصطبغة- وسوف ١

بعد أسبوعين: شفاء بعد ٨ أسابيع: عدم نكس

قبل العلاج بعد أسبوعين



بعد ٨ أسابيع



الاستنتاج:

إن كلاً من الفلوكونازول والإيتراكونازول بجرعة فموية وحيدة ٤٠٠ ملغ فعالان في علاج النخالية المبرقشة بنسبة ٢٨.٦% و٢٠.٧%. حيث أدى الفلوكونازول إلى شفاء النخالية ذات الوسوف والحكة الخفيفية، والإيتراكونازول إلى شفاء النخالية ذات الوسوف الخفيفة. ونتوقع نسب نكس لكلا الدوائين تصل إلى ٦٢.٥% و٦٦.٧%. علماً أن كلا الدوائين بالجرعة المدروسة آمناً.

التوصيات والاقتراحات:

١- نوصي بإجراء دراسات لاحقة لكل من الفلوكونازول والإيتراكونازول بجرعة ٤٠٠ ملغ مع تطبيق إضافي لعلاجات موضعية و/أو تكرير الجرعات الفموية لتحسين نسب الشفاء وتقليل النكس.
٢- نقترح إجراء دراسات أوسع (على عدد أكبر من المرضى) لفهم النكس بشكل أفضل.

المراجع

[1] Karray M, McKinney WP. Tinea Versicolor. StatPearls [Internet]. 2018 Dec 26. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482500/

[2] Krisanty RI, Bramono K, Made Wisnu I. Identification of Malassezia species from pityriasis versicolor in Indonesia and its relationship with clinical characteristics. Mycoses. 2009;52(3):257-62.

[3] Eichstedt E. Pilzbildung in der Pityriasis versicolor. Froriep Neue Notiz Natur Heilk. 1846;39:270.

[4] Robin C. Histoire naturelle des végétaux parasites qui croissent sur l'homme et les animaux vivants. París: Baillière; 1853.

[5] Baillon H. Traité de botanique médicale cryptogamique. París: Octave Doin; 1889. p. 234–5.

[6] Sabouraud R. Maladies du cuir chevelu. II. Les maladies desquamatives. París: Masson et Cie; 1904.

[7] Slooff WC. Genus 6 Pityrosporum Sabouraud. In: Lodder J, editor. The Yeasts: a taxonomic study. 2nd ed. Amsterdam: North-Holland; 1970. p. 1167–86.

[8] Castellani A, Chalmers AJ. Manual of tropical medicine. 2nd ed. London: Baillière, Tindal and Cox; 1913. p. 1747.

[9] Panja G. The Malassezia of the skin, their cultivation, morphology and species. Trans 7th Cong Far Eastern Ass Trop Med.1927;2:442–55.

[10] Weidman FD. Exfoliative dermatitis in the Indian rhinoceros (Rhinoceros unicornis), with description of a new species: Pityrosporum pachydermatis. In: Fox H, editor. Philadelphia: Rep Lab Museum Comp Pathol Zoo Soc Philadelphia;1925. p. 36–43.

[11] Gustafson BA. Otitis externa in the dog. A bacteriological and experimental study. Ph.D. Thesis. Stockholm: Royal Veterinary College Sweden; 1955.

[12] Fraser G. Pityrosporum pachydermatis Weidman of canine origin. Trans Br Mycol Soc.1961;44:441–8.

[13] Gordon MA. The lipophilic mycoflora of the skin. I. In vitro culture of Pityrosporum orbiculare n. sp. Mycologia. 1951;43(5):524–35.

[14] Simmons RB, Gueho E. A new species of Malassezia. Mycol Res. 1990;94(8):1146–9.

[15] Guillot J, Gueho E. The diversity of Malassezia yeasts confirmed by rRNA sequence and nuclear DNA comparisons. Antonie van Leeuwenhoek. 1995;67(3):297–314.

[16] Sugita T, Takashima M, Kodama M, et al. Description of a new species, Malassezia japonica, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. J Clin Microbiol. 2003;41(10):4695–9.

[17] Sugita T, Takashima M, Shinoda T, et al. New yeast species, Malassezia dermatis, isolated from patients with atopic dermatitis. J Clin Microbiol. 2002;40(4):1363–7.

[18] Sugita T, Tajima M, Takashima M, et al. A new yeast, Malassezia yamatoensis, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects. Microbiol Immunol. 2004;48(8):579–83.

[19] Hirai A, Kano R, Makimura K, et al. Malassezia nana sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals. Int J Syst Evol Microbiol. 2004;54(Pt 2):623–7.

[20] Cabañes FJ, Theelen B, Castellá G, et al. Two new lipid-dependent Malassezia species from domestic animals. FEMS Yeast Res. 2007;7(6):1064–76.

[21] Cabanes FJ, Vega S, Castella G. Malassezia cuniculi sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin. Med Mycol. 2011;49(1):40-8.

[22] Roderick J, Hay, Midgley G. Introduction: Malassezia Yeasts from a Historical Perspective. In: Boekhout T, Gueho-Kellermann E, Mayser P, Velegraki A, editor. Malassezia and the skin. 1st ed. Springer;2010. p. 1-16.

[23] Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 170–82.

[24] Gueho-Kellermann E, Boekhout T, Begerow D. Biodiversity, Phylogeny and Ultrastructure. In: Boekhout T, Gueho-Kellermann E, Mayser P,

Velegraki A, editor. Malassezia and the skin. 1st ed. Springer;2010. p. 17-64.

[25] Sunenshine PJ, Schwartz RA, Janniger CK. Tinea versicolor. Int J Dermatol. 1998;37(9):648-55.

[26] Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. Clin Dermatol. 2010;28(2):185-9.

[27] Gupta AK, Batra R, Bluhm R, et al. Skin diseases associated with Malassezia species. J Am Acad Dermatol. 2004;51(5):785-98.

[28] Nenoff P, Kruger C, Mayser P. [Cutaneous Malassezia infections and Malassezia associated dermatoses: An update]. Hautarzt. 2015;66(6):465-84.

[29] Mayser P, Schäfer U, Krämer HJ, et al. Pityriacitrin – an ultraviolet-absorbing indole alkaloid from the yeast Malassezia furfur. Arch Dermatol Res. 2002;294(3):131-4.

[30] Nazzaro-Porro M, Passi S. Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of Pityrosporum. J Invest Dermatol. 1978;71(3):205-8.

[31] Smith EL. Pityriasis versicolor of the penis. Br J Vener Dis. 1978;54(6):441.

[32] Borgers M, Cauwenbergh G, Van de Ven MA, et al. Pityriasis versicolor and Pityrosporum ovale. Morphogenetic and ultrastructural considerations. Int J Dermatol. 1987;26(9):586-9.

[33] Lewis GM, Hopper ME. An Introduction to Medical Mycology. Chicago: Year Book Publishers; 1958.

[34] Charles CR, Sire DJ, Johnson BL, et al. Hypopigmentation in tinea versicolor: A histochemical and electronmicroscopic study. Int J Dermatol. 1973;12(1):48-5.

[35] Allen HB, Charles CR, Johnson BL. Hyperpigmented tinea versicolor. Arch Dermatol. 1976;112(8):1110-2.

[36] Galadari I, el Komy M, Mousa A, et al. Tinea versicolor: Histologic and ultrastructural investigation of pigmentary changes. Int J Dermatol. 1992;31(4):253-6.

[37] Kallini JR, Riaz F, Khachemoune A. Tinea versicolor in dark-skinned individuals. Int J Dermatol. 2014;53(2):137-41.

[38] Dotz WI, Henrikson DM, Yu GS, et al. Tinea versicolor: A light and electron microscopic study of hyperpigmented skin. J Am Acad Dermatol. 1985;12(1):37-44.

[39] Papa CM, Kligman AM. The behavior of melanocytes in inflammation. J Invest Dermatol. 1965;45(6):465-73.

[40] Cui F, She XD, Li XF, etb al. Effects of Malassezia isolates on cytokines production associated with melanogenesis by keratinocytes. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2007;29(2):196-200.

[41] Gupta D, Thappa DM. The enigma of color in tinea versicolor. Pigment Int. 2014;1(1):32-5.

[42] Kundu RV, Garg A. Yeast Infections:Candidiasis, Tinea (Pityriasis) Versicolor, and Malassezia (Pityrosporum) Folliculitis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 2298-311.

[43] Crous LN. Tinea Versicolor. eMedicine (Medscape). 2018 May 22. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/1091575-clinical

[44] Elewski BE, Hughey LC, Hunt KM, et al. Fungal Diseases. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. Dermatology. 4th ed. USA: Elsevier; 2018. p. 1329-62.

[45] Ritter SE, Bryan MG, Elston DM. Photo quiz. Trichrome tinea versicolor. Cutis. 2002;70(2):92, 121-2.

[46] Terragni L, Lasagni A, Oriani A. Pityriasis versicolor of the face. Mycoses. 1991;34(7-8):345-7.

[47] Huang WW, Tharp MD. A case of tinea versicolor of the eyelids. Pediatr Dermatol. 2013;30(6):e242-3.

[48] Varada S, Dabade T, Loo DS. Uncommon presentations of tinea versicolor. Dermatol Pract Concept. 2014;4(3):93-6.

[49] Haiduk J, Treudler R, Ziemer M. Atrophying tinea versicolor with epidermal atrophy. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(7):740-3.

[50] Romano C, Maritati E, Ghilardi A, et al. A case of pityriasis versicolor atrophicans. Mycoses. 2005;48(6):439-41.

[51] Cullingham K, Hull RP. Atrophying pityriasis versicolor. CMAJ. 2014;186(10):776.

[52] Crowson AN, Magro CM. Atrophying tinea versicolor: a clinical and histological study of 12 patients. Int J Dermatol. 2003;42(12):928-32.

[53] Hay RJ, Ashbee HR. Fungal Infections In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T,Chalmers R, Creamer D, editor. Rook's Textbook of Dermatology.9th ed. John Willey & Sons; 2016. p. 32.1-32.96.

[54] Lim SL, Lim CS. New contrast stain for the rapid diagnosis of pityriasis versicolor. Arch Dermatol. 2008;144(8):1058-9.

[55] Brasch J, Martens H, Sterry W. Langerhans' cell accumulation in chronic tinea pedis and pityriasis versicolor. Clin Exp Dermatol. 1993;18(4):329–32.

[56] Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Pityriasis (tinea) versicolor. Guidelines/Outcomes Committee. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol. 1996;34(2 Pt 1):287-9.

[57] Svejgaard E. Double blind trial of miconazole in dermatomycosis. Acta Derm Venereol (Stockh). 1973;53(6):497–9.

[58] Galimberti RL, Villalba I, Galarza S, et al. Itraconazole in pityriasis versicolor: ultrastructural changes in Malassezia furfur produced during treatment. Rev Infect Dis. 1987;9(1):134–8.

[59] Delescluse J. Itraconazole in tinea versicolor: a review. J Am Acad Dermatol .1990;23(3 Pt 2):551–4

[60] Vermeer BJ, Staats CC. The efficacy of a topical application of terbinafine 1% solution in subjects with pityriasis versicolor: a placebo-controlled study. Dermatology.1997;194 Suppl 1:22-4.

[61] Gupta AK, Skinner AR. Ciclopirox for the treatment of superficial fungal infections: a review. Int J Dermatol. 2003;42 Suppl 1:3-9.

[62] Hull CA, Johnson SM. A double-blind comparative study of sodium sulfacetamide lotion 10% versus selenium sulfide lotion 2.5% in the treatment of pityriasis (tinea) versicolor. Cutis. 2004;73(6):425-9.

[63] Sepaskhah M, Sadat MS, Pakshir K, et al. Comparative efficacy of topical application of tacrolimus and clotrimazole in the treatment of pityriasis versicolor: A single blind, randomised clinical trial. Mycoses. 2017;60(5):338-42.

[64] Karakas M, Durdu M, Memisoglu HR. Oral fluconazole

in the treatment of tinea versicolor. J Dermatol. 2005;32(1):19-21.

[65] Hickman JG. A double-blind, randomized, placebo-

controlled evaluation of short-term treatment with oral itraconazole in patients with tinea versicolor. J Am Acad Dermatol.1996; 34(5 Pt 1):785-7.

[66] Kose O, Bulent Tastan H, Riza Gur A, et al. Comparison of a single 400 mg dose versus a 7-day 200 mg daily dose of itraconazole in the treatment of tinea versicolor. J Dermatolog Treat. 2002;13(2):77-9.

[67] Partap R, Kaur I, Chakrabarti A, et al. Single-dose fluconazole versus itraconazole in pityriasis versicolor. Dermatology. 2004;208(1):55-9.

[68] Fernandez-Nava HD, Laya-Cuadra B, Tianco EA. Comparison of single dose 400 mg versus 10-day 200 mg daily dose ketoconazole in the treatment of tinea versicolor. Int J Dermatol. 1997;36(1):64-6.

[69] Faergemann J, Todd G, Pather S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-finding study of oral pramiconazole in the treatment of pityriasis versicolor. J Am Acad Dermatol. 2009;61(6):971-6.

[70] Nasarre J, Umbert P, Herrero E, et al. Therapeutic efficacy and safety of the new antimycotic sertaconazole in the treatment of Pityriasis versicolor. Arzneimittelforschung. 1992;42(5A):764-7.

[71] Kim YJ, Kim YC. Successful treatment of pityriasis versicolor with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. Arch Dermatol. 2007;143(9):1218-20.

[72] Qiao J, Li R, Ding Y, et al. Photodynamic therapy in the treatment of superficial mycoses: an evidence-based evaluation. Mycopathologia. 2010;170(5):339-43.

[73] Hald M, Arendrup M.C, Svejgaard E.L, et al. Evidence-based Danish Guidelines for the Treatment of Malassezia-related Skin Diseases. Acta Derm Venereol. 2015;95(1):12-9.

[74] U.S. Food and Drug Administration. Nizoral (ketoconazole) oral tablets: Drug Safety Communication - Prescribing for unapproved uses including skin and nail infections continues; linked to patient death. FDA Medwatch.

2016 May 19. Available at:

https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm502073.htm

[75] Villars V.V, Jones T.C. Clinical efficacy and tolerability of terbinafine (Lamisil)—A new topical and systemic fungicidal drug for treatment of dermatomycoses. Clin. Exp. Dermatol. 1989;14(2):124–7.

[76] Villars V.V, Jones T.C. Special features of the clinical use of oral terbinafine in the treatment of fungal diseases. Br. J. Dermatol. 1992;126 Suppl 39:61–9.

[77] Faergemann J., Zehender H., Millerioux L. Levels of terbinafine in plasma, stratum corneum, dermis–epidermis (without stratum corneum), sebum, hair and nails during and after 250 mg terbinafine orally once daily for 7 and 14 days. Clin. Exp. Dermatol. 1994;19(2):121–6.

[78] Carreira A, Ferreira JB, Pereira I, et al. Blad-containing oligomer: a novel fungicide used in crop protection as an alternative treatment for tinea pedis and tinea versicolor. J Med Microbiol. 2018;67(2):198–207.

[79] Crous LN. Tinea Versicolor. eMedicine (Medscape). 2018 May 22. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/1091575-overview

[80] Framil VM, Melhem MS, Szeszs MW, et al. New aspects in the clinical course of pityriasis versicolor. An Bras Dermatol. 2011;86(6):1135–40.

[81] Hudson A, Sturgeon A, Peiris A. Tinea Versicolor.
JAMA. 2018;320(13):1396.

[82] Faergemann J, Gupta AK, Al Mofadi A, et al. Efficacy of Itraconazole in the Prophylactic Treatment of Pityriasis (Tinea) VersicolorArch Dermatol. 2002;138(1):69-73.

[83] Hersle K. Selenium sulphide treatment of tinea versicolor. Acta Derm Venereol. 1971;51(6):476-8.

[84] [Nizoral® creme and shampoo] [Internet]. 2013 Jul 29. Available at: http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3743 (in Danish).

[85] Tidman MJ, Smith CH. Principles of Systemic Therapy. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T,Chalmers R, Creamer D, editor. Rook's Textbook of Dermatology.9th ed. John Willey & Sons; 2016. p. 19.1-19.45.

[86] Carley AC, Stratman EJ, Lesher JL Jr , et al. Antimicrobial Drugs. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, et al., editors. Dermatology. 4th ed. USA: Elsevier; 2018. p. 2215-41.

[87] Hegemann L, Toso SM, Lahijani KI, et al. Direct interaction of antifungal azole-derivatives with calmodulin: a possible mechanism for their therapeutic activity. J Invest Dermatol. 1993;100(3):343-6.

[88] Bremm KD, Plempel M. Modulation of leukotriene metabolism from human polymorphonuclear granulocytes by bifonazole. Mycoses. 1991;34(1-2):41-5.

[89] de Beule K , Van Gestel J . Pharmacology of itraconazole. Drugs. 2001;61 Suppl 1:27-37.

[90] US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA FDA approved drug products. Search results

for “sporanox”. 2008 Jan 7. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm.

[91] Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri J, et al. Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(7):1862-5.

[92] Arredondo G, Martinez-Jorda R, Calvo R, et al. Protein binding of itraconazole and fluconazole in patients with chronic renal failure. Int J Clin Pharmacol Ther. 1994;32(7):361-4.

[93] Grant SM, Clissold SP. Itraconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. Drugs. 1989;37(3):310-44.

[94] Tucker RM, Denning DW, Dupont B, et al. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. Ann Intern Med. 1990;112(2):108-12.

[95] Gupta AK, Cooper EA, Ginter G. Efficacy and safety of itraconazole use in children. Dermatol Clin. 2003;21(3):521-35.

[96] Bailey EM, Krakovsky DJ, Rybak MJ. The triazole antifungal agents: a review of itraconazole and fluconazole. Pharmacotherapy. 1990;10(2):146-53.

[97] Bruggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clin Infect Dis. 2009;48(10):1441-58.

[98] Jacob R, Konnikov N. Oral Antifungal Agents. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in

General Medicine. 8th ed. The McGraw-Hill Companies; 2012. p. 2796-806.

[99] Friedlander SF, Suarez S. Pediatric antifungal therapy. Dermatol Clin. 1998;16:527-37.

[100] Elewski BE. Tinea capitis: a current perspective. J Am Acad Dermatol. 2000;42(1 Pt 1):1-20.

[101] Steinbach WJ. Antifungal agents in children. Pediatr Clin North Am. 2005;52(3):895-915.

[102] Tucker RM, Haq Y, Denning DW, et al. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. J Antimicrob Chemother. 1990;26(4):561-6.

[103] Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, et al. High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(4):707-13.

[104] Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. Lancet. 2001;357(9270):1766-7.

[105] Amichai B, Grunwald MH. Adverse drug reactions of the new oral antifungal agents--terbinafine, fluconazole, and itraconazole. Int J Dermatol. 1998;37(6):410-5.

[106] Fung SL, Chau CH, Yew WW. Cardiovascular adverse effects during itraconazole therapy. Eur Respir J. 2008;32(1):240.

[107] Gupta AK, Chwetzoff E, Del Rosso J, et al. Hepatic safety of itraconazole. J Cutan Med Surg. 2002;6(3):210-3.

[108] Sporanox. PDR Guide to Drug Interactions, Side Effects, and Indications. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2006.

[109] Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. J Am Acad Dermatol 2014;70(3):401. e1-14.

[110] Katz HI. Systemic antifungal agents used to treat onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 1998;38(5 pt 3):S48-52.

[111] US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FD FDA approved drug products. DIFLUCAN. 2008 Jan 7. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?.fuseaction=Search.Overview&DrugName=DIFLUCAN.

[112] Pfaff G, Zimmermann T, Lach P, et al. Pharmacokinetics and tolerance of fluconazole suppositories in healthy volunteers. Arzneimittelforschung. 1993;43(3):391-5.

[113] Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, et al. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46(2):147-50.

[114] Blum RA, D'Andrea DT, Florentino BM, et al. Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole, Ann Intern Med. 1991;114(9):755-7.

[115] Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, et al. Pharmacokinetics of sequential intravenous and enteral fluconazole in critically ill surgical

patients with invasive mycoses and compromised gastro-intestinal function. Intensive Care Med. 2001;27(1):115-21.

[116] Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue Penetration of Antifungal AgentsClin Microbiol Rev. 2014;27(1):68-88.

[117] Dudley MN. Clinical pharmacology of fluconazole. Pharmacotherapy. 1990;10(6 Pt 3):141-5.

[118] Foulds G, Wajszczuk C, Weidler DJ, et al. Steady state parenteral kinetics of fluconazole in man. Ann N Y Acad Sci. 1988;544:427-30.

[119] Ruhnke M, Yeates RA, Pfaff G, et al. Single-dose pharmacokinetics of fluconazole in patients with liver cirrhosis. J Antimicrob Chemother. 1995;35(5):641-7.

[120] Toon S, Ross CE, Gokal R, et al. An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole. Br J Clin Pharmacol. 1990;29(2):221-6.

[121] Litt JZ. Litt's Drug Eruption Reference Manual. 11th ed. London: Taylor and Francis; 2005.

[122] Tholakanahalli VN, Potti A, Hanley JF, et al. Fluconazole-induced torsade de pointes. Ann Pharmacother. 2001;35(4):432-4.

[123] Somchit N, Norshahida AR, Hasiah AH, et al. Hepatotoxicity induced by antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats: a comparative in vivo study. Hum Exp Toxicol. 2004;23(11);519-25.

[124] Lo Re V 3rd, Carbonari DM, Lewis JD, et al. Oral Azole Antifungal Medications and Risk of Acute Liver Injury, Overall and by Chronic Liver Disease Status. Am J Med. 2016;129(3):283–91.e5.

[125] Diflucan. PDR Guide to Drug Interactions, Side Effects, and Indications. Montvale, NJ, Thomson PDR; 2006.

[126] Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. J Am Acad Dermatol. 2014;70(3):417.e1–10.

[127] Balachandran C , Thajuddin, Ravikumar BC. Comparative evaluation of single dose regimen with two dose regimen of fluconazole in the treatment of tinea versicolor: A double blind placebo controlled study. Indian J Dermatol Venereol Leprol.1999;65(1):20–2.

[128] Kokturk A, Kaya TI, Ikizoglu G, et all. Efficacy of three short-term regimens of itraconazole in the treatment of pityriasis versicolor. J Dermatolog Treat. 2002 Dec;13(4):185–7.