



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

تقييم فعالية وأمان مشاركة التيربينافين الفموي والإيتراكونازول في علاج السعفة الأربية

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

إعداد طالب الدراسات العليا:

د. ليندا عبد العليم القدسي

رئاسة: أ.م.د. كندة فاروق الشّوا

إشراف: أ.م.د. كندة فاروق الشّوا

العام الدراسي

2025 م

قرار لجنة الحكم

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

١. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

٢. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير

أتوجه بخالص الشكر وعظيم الامتنان للأستاذة الدكتورة كندة الشوا لما بذلته من جهد كبير ودعم متواصل وكانت سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير على ما غرسته فينا من علم وأخلاق ، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية، وكلية الطب في جامعة دمشق.

وأتوجه بخالص الشكر والتقدير إلى أعضاء لجنة المناقشة الذين شرفوني بقبول مناقشة هذا البحث.

إهداء

إلى من كان لهم الفضل بعد الله في كل نجاح وصلت إليه، كنتم الحظن الدافئ في برد الأيام والسند القوي في عثرات الطريق، أنتم أساس هذا النجاح ولكم أهدي هذا التخرج بكل فخر وامتنان.

عائلي الغالية

إلى شريك دربي وسندي ما كان لهذا الحلم أن يتحقق لولا دعمك اللامحدود وصبرك ومحبتك وتشجيعك الدائم وإيمانك بي، أهديك تخرجي حبي وعرفانا ووفاء.

زوجي عبدالهادي

إلى أولئك الين جعلوا الطريق أسهل والأيام أجمل، كنتم عائلي الثانية، جعلتم من أيام التخصص قصة مليئة بالذكريات التي لا تنسى..تخرجي هذا يحمل بصماتكم الجميلة.

جيداء، رؤى، سنا، سندس، لمى

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: الفطارات الجلدية.....(11)

❖ أولاً: مقدمة.....(11)

❖ ثانياً: الوبائيات.....(12)

❖ ثالثاً: الآلية الإمراضية.....(13)

❖ رابعاً: المظاهر السريرية.....(15)

❖ خامساً: التشخيص.....(32)

❖ سادساً: التشخيص التفريقي.....(34)

❖ سابعاً: العلاج.....(35)

الفصل الثاني: التيربينافين.....(40)

❖ أولاً: مقدمة.....(40)

❖ ثانياً: آلية العمل.....(40)

❖ ثالثاً: الاستخدامات الطبية.....(41)

❖ رابعاً: التأثيرات الجانبية.....(42)

الفصل الثالث: الإيتراكونازول.....(43)

❖ أولاً: مقدمة.....(43)

❖ ثانياً: آلية العمل.....(44)

❖ ثالثاً: الاستخدامات الطبية.....(45)

❖ رابعاً: التأثيرات الجانبية.....(46)

❖ خامساً: التداخلات الدوائية.....(47)

❖ سادساً: الحرائك الدوائية.....(47)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(49)

الفصل الثاني: الدراسة الإحصائية.....(52)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(68)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(71)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(78)

▪ المراجع.....(79)

▪ الملاحق.....(90)

قائمة الأشكال التوضيحية

الرقم	الشكل	الصفحة
الشكل (1)	الأنواع الثلاثة للفطارات الجلدية	(11)
الشكل (2)	الآلية الإمبراضية للفطارات الجلدية	(14)
الشكل (3)	سعفة الجسد	(16)
الشكل (4)	السعفة المستترة	(16)
الشكل (5)	البثور ضمن سعفة الجسد	(16)
الشكل (6)	حببيوم ماجوشي	(17)
الشكل (7)	السعفة القرميدية	(18)
الشكل (8)	السعفة الأريبية	(19)
الشكل (9)	سعفة اليد	(20)
الشكل (10)	متلازمة القدمين واليد الواحدة	(20)
الشكل (11)	سعفة الذقن	(21)
الشكل (12)	سعفة الذقن مع بثور وسعفة الذقن الشبيهة بالشهدة	(22)
الشكل (13)	سعفة الوجه	(22)
الشكل (14)	سعفة الرأس ذات النقط السوداء	(24)
الشكل (15)	سعفة الرأس ذات البقع الرمادية	(24)
الشكل (16)	فحص سعفة الرأس باستخدام منظار الجلد	(25)
الشكل (17)	الشهدة	(25)
الشكل (18)	فطار الأظافر النمط البعيد/الجانبى	(27)
الشكل (19)	فطار الأظافر النمط الأبيض السطحي	(27)
الشكل (20)	فطار الأظافر النمط تحت الظفر القريب	(28)
الشكل (21)	فطار الأظافر النمط المختلط	(28)
الشكل (22)	الشرائط المخططة العرضية	(29)

(30)	الداخس المزمن	الشكل (23)
(31)	سعفة القدم نمط الموكاسيني	الشكل (24)
(31)	سعفة القدم نمط الفوتي	الشكل (25)
(31)	سعفة القدم نمط الالتهابي الحويصلي	الشكل (26)
(32)	زرع الفطور	الشكل (27)
(33)	فحص هيدروكسيد البوتاسيوم مع صبغة الكالكوفلور	الشكل (28)
(34)	خزعة السعفة مع صبغة PAS	الشكل (29)
(36)	آلية عمل مضادات الفطور	الشكل (30)
(41)	آلية عمل التيربينافين	الشكل (31)
(43)	الأزولات	الشكل (32)
(44)	آلية عمل الأزولات	الشكل (33)
(45)	أليات عمل خاصة بالإيتراكونازول	الشكل (34)
(46)	فعالية مضادات الفطور	الشكل (35)

قائمة الرسوم البيانية

الرقم	الرسم البياني	الصفحة
الرسم البياني (1)	العينة	(53)
الرسم البياني (2)	توزع المرضى حسب الجنس	(55)
الرسم البياني (3)	توزع المرضى حسب العمر	(57)
الرسم البياني (4)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	(59)
الرسم البياني (5)	توزع المرضى حسب القصة العائلية	(61)
الرسم البياني (6)	الشفاء التام	(62)
الرسم البياني (7)	توزع المرضى حسب النكس	(65)
الرسم البياني (8)	توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية	(67)

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
الجدول (1)	عوامل الخطر للإصابة الفطرية	(15)
الجدول (2)	أنواع مضادات الفطور	(35)
الجدول (3)	آليات مقاومة مضادات الفطور	(37)
الجدول (4)	صعوبات علاج الفطور	(38)
الجدول (5)	توزع المرضى حسب الجنس	(54)
الجدول (6)	توزع المرضى حسب العمر	(56)
الجدول (7)	توزع المرضى حسب مدة الإصابة	(58)
الجدول (8)	توزع المرضى حسب القصة العائلية	(60)
الجدول (9)	الشفاء التام	(62)
الجدول (10)	العوامل المؤثرة بنجاح العلاج	(63)
الجدول (11)	توزع المرضى حسب النكس	(64)
الجدول (12)	توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية	(66)
الجدول (13)	المقارنة مع الدراسات العالمية	(74)

-الملخص-

خلفية البحث: لا يزال العلاج الأمثل للسعفة الأربية مثاراً للجدل بين الدراسات

هدف البحث: مقارنة العلاج بالتيربينافين الفموي لوحده مع العلاج المشترك بالتيربينافين الفموي والإيتراكونازول في علاج السعفة الأربية

مواد البحث وطرائقه: دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة شملت ٦٠ مريضاً مصاباً بالسعفة الأربية من المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق عام ٢٠٢٤. تم تقسيم العينة لمجموعتين: المجموعة الأولى (٣٠ مريض) تم علاجهم بالتيربينافين ٢٥٠ ملغ فموي مرة يومياً لمدة ٣ أسابيع بالإضافة إلى كريم مضاد فطري موضعي، والمجموعة الثانية (٣٠ مريض) تم علاجهم في اليوم ذاته بالتيربينافين ٢٥٠ ملغ فموياً مرة يومياً مع الإيتراكونازول ٢٠٠ ملغ فموي مرة يومياً وذلك لمدة ٣ أسابيع بالإضافة إلى كريم مضاد فطري موضعي.

النتائج: كان متوسط العمر ٣٢,٦٢ سنة، ونسبة الذكور ٥٥٪، ومتوسط مدة الإصابة ١٢,٦٢ أسبوع، وكانت القصة العائلية موجودة عند ٥١,٧٪. كانت نسبة الشفاء التام في مجموعة التيربينافين ٤٣,٣٪ وفي مجموعة العلاج المشترك ٨٠٪، ونسبة فشل العلاج في مجموعة التيربينافين ٥٦,٧٪ وفي مجموعة العلاج المشترك ٢٠٪ (P Value = 0.001). كانت نسبة التأثيرات الجانبية في مجموعة التيربينافين ١٣,٣٪ وفي مجموعة العلاج المشترك: ٢٠٪ (P Value = 0.281). كانت نسبة النكس بعد ٦ أسابيع في مجموعة التيربينافين ٣٨,٥٪ وفي مجموعة العلاج المشترك ٨,٣٪ (P Value = 0.0259)

الاستنتاجات: وجدت الدراسة أن العلاج المشترك له فعالية أعلى من العلاج بالتيربينافين لوحده مع وجود فرق هام إحصائي، ومعدل النكس أعلى في مجموعة التيربينافين مع وجود فرق هام إحصائي ، وعدم وجود فرقاً هاماً إحصائياً من حيث التأثيرات الجانبية بين المجموعتين.

الكلمات المفتاحية: السعفة الأربية، التيربينافين، الإيتراكونازول

متن البحث

الإطار العام للبحث

1. المقدمة:

الفطارات الجلدية Dermatophyte:

عبارة عن مجموعة فريدة من الفطور التي تصيب الأنسجة الكيراتينية ولديها القدرة على غزو الشعر و الجلد و الأظافر وقد تم تصنيفها إلى ثلاثة أجناس : الشعروية *Trichophyton*، البويغاء *Microsporum*، البشرية *Epidermophyton* (1).

تعتبر الشعروية الحمراء مسؤولة عن ٨٠% من الإنتانات الفطرية (1,2).

الإصابة الفطرية التي تحدث بسبب الفطور الجلدية تسمى السعفة *Tinea* وتصنف حسب موقع الإصابة إلى سعفة جسد، سعفة أربية، سعفة رأس.. (1,2).

إن أشيع طريقة للعدوى هي عن طريق التماس المباشر مع البشر ولكنها قد تنتقل أيضاً عن طريق التماس مع الحيوانات والتربة لذلك صنف الفطور إلى:

– الفطور الولوعة بالإنسان – الفطور الولوعة بالحيوان – الفطور الولوعة بالتربة (1).

الوبائيات Epidemiology:

بعض الأنواع تكون محدودة جغرافياً، وبعضها يتواجد في كل أنحاء العالم (2).

تظهر بشكل متواتر لدى البالغين، عدا تلك التي تصيب الفروة *tinea capitis* تكون أشيع لدى الأطفال (2).

تحدث سعفات الأظافر والقدم والأربية عند الرجال أكثر من النساء (2,3).

الآلية الإمراضية Pathogenesis:

المرحلة الأولى من العدوى تشمل الاتصال والالتصاق بين عناصر الفطارات (الغبيرات المفصالية) مع الجلد (3).

المرحلة الثانية تنتج الفطارات الكيراتيناز وهو انزيم يحطم الكيراتين مما يسمح لها بغزو الطبقة المتقرنة بالإضافة إلى مادة المانانز mannanas السكرية الموجودة في جدران الخلية الفطرية لها تأثيرات مثبطة المناعة حيث أنها تثبط للمفاويات، كما أن هذه المادة في الشعروية الحمراء تستطيع أن تقلل من تكاثر البشرة وبالتالي التقليل من احتمالية التخلص من الفطريات قبل الغزو (مما يسهم في إزمان الافات التي تسببها الشعروية الحمراء)(4).

آليات الدفاع عند المضيف:

هناك العديد من آليات الدفاع عند المضيف لتجنب الإصابة بالعدوى، بما في ذلك التركيب الفيزيائي أو الكيميائي للجلد، والتعرض للأشعة فوق البنفسجية، ونقص الرطوبة، ودرجة الحرارة، وعوامل مصلية تثبط نمو الفطور مثل الغلوبولينات β والفريتين والاستجابة المناعية للمضيف، وما إلى ذلك (3,4).

التظاهرات السريرية:

سعفة الجسد: إنتان فطري يصيب جلد الجذع والعنق والأطراف ماعدا الشعر والأظافر والراحتين والأخمصين والمنطقة الأربية(5).

سعفة اليد: تحدث إصابة للراحتين وما بين الأصابع(6).

سعفة القدم: تحدث إصابة للأخمصين وما بين الأفوات(7).

* إصابة ظهر اليد وظهر القدم تعتبر من سعفة الجسد(7).

سعفة الرأس: تصيب فروة الرأس عند الأطفال بشكل شائع بينما تعتبر نادرة عند البالغين، أشيع المسببات الشعروية الجازة(8).

سعفة الوجه: هي إنتان فطري يصيب الجزء الأجرد من الوجه (8)

السعفة الأربية: إنتان فطري يصيب جلد المنطقة الأربية خاصة الجانب الداخلي من الفخذ العلوي والطيات الفخذية وتمتد نحو البطن والمؤخرة، عادة لا يصاب الصفن والقضيب وفي حال إصابة الصفن مع وجود سواكل بثرية فيجب أن نأخذ بعين الاعتبار المبيضات الجلدية(9).

فطار الأظافر: هو مصطلح للتعبير عن كل إنتانات الفطور التي تصيب الأظافر والتي تكون مسببة بالفطارات الجلدية Dermatophyte في ٩٥% من الحالات أو بالمبيضات البيض أو غيرها(10).

التشخيص:

يتم التشخيص بالفحص السريري ثم إجراء فحص مجهري مباشر بـ KOH لعينات من المنطقة المصابة (11).

السعفة الأربية:

تعتبر شكاية شائعة عالمياً حيث تصيب 20-25% من تعداد السكان العالمي (12,13).

أشيع العوامل المسببة هي: الشعروية الحمراء *T. rubrum* - الشعروية الذقنية *T. mentagrophytes* -
البشروية الندفية *Epidermophyton floccosum* (1).

تكون الأفات في المراحل المبكرة على شكل لطخة حمامية حاكّة ثم تأخذ الأفات شكلاً نموذجياً حيث تصبح على شكل لويحات ذات حواف حمامية واضحة مرتفعة مع بعض الوسوف والتي قد تحتوي أحياناً على بثرات (1).

حدثت زيادة في تقشي حالات الإصابة بالسعفة الأربية بالإضافة لتظاهرات سريرية غير نموذجية في السنوات الأخيرة (14,15).

إن التوصيات العلاجية الموافق عليها لمضادات الفطور الجهازية الشائعة (التيربينافين - الأزولات - الغريزوفولفين) فشلت في علاج الحالات الراهنة مع حالات فشل متكررة ونكس عندما تعطي في الجرعات الاعتيادية والمدة المعيارية (16).

بسبب التحديات السابقة أصبح علاج السعفات يعتمد على التجارب الشخصية (17,18).

يعتمد اختيار العلاج أيضاً بعوامل أخرى (إصابة مساحة واسعة من الجسم - إصابة الراحيتين والأخمصين - إصابة الأطراف - إصابة جريبات الأشعار) ويرتبط أيضاً بوجود: إمراضيات مرافقة، الحمل، قصة فشل علاجات سابقة ووجود نكس متكرر (19).

انتشرت فكرة العلاج بالمشاركة لتعزيز تأثير دوائين أو أكثر لتحسين الفعالية العلاجية والتغلب على مقاومة الدواء (19).

إن العديد من الدراسات التي أجريت في الزواج شرحت التداخلات بين الأدوية الفطرية وبينت التأثير التآزري عند مشاركة الإيتراكونازول والتيربينافين معا (20,21).

التيربينافين:

هو مضاد للفطور من زمرة الآليل أمين يستطب في علاج الإنتانات الفطرية السطحية (22-23).
يعمل من خلال تثبيط صناعة الإرغوستيرول في الغشاء الفطري حيث يعمل التيربينافين كمثبط غير تنافسي لإنزيم سكوالين إيبوكسيداز (22,23).
امتصاص الدواء لا علاقة له مع الطعام (22,23).
أعراضه الجانبية خفيفة ومحددة لذاتها وأشيعها الصداع والانزعاج الهضمي والطفح الجلدي (22).
مضادات الاستطباب:
* أمراض الكبد المزمنة أو الفعالة. * حساسية على التيربينافين الفموي (22,23).
لا يتم اجراء اختبارات مخبرية بشكل روتيني أثناء العلاج بالتيربينافين (23).

الإيتراكونازول:

يستقلب في الكبد عبر جملعة سيتوكروم p450 3A4 (24).
محب للدهن ويرتبط بشدة ببروتينات البلازما (24).
يمتص بشكل أفضل في وسط حامضي لذلك يجب تناوله بعد الطعام مباشرة، بعض المشروبات مثل الكولا تحسن امتصاصه بينما مثبطات مضخة البروتون، مضادات H2 ومضادات الحموضة الأخرى تقلل امتصاصه (25).
يتراكم بشكل جيد في الأنسجة التي تميل الفطور لإصابتها مثل الجلد، الأظافر، الرئتين (26).
ينتقل من الدم إلى الجلد بشكل منفعل ويتم إطرأحه بشكل أساسي عبر الغدد الزهمية وكمية قليلة منه تطرح عبر العرق (26).
يجب عدم استخدامه في الحمل (27).

أشيع التأثيرات الجانبية عند استخدامه لفترة قصيرة الغثيان ثم الصداع ثم الانزعاج الهضمي، عند إعطائه لفترة طويلة يحدث اضطراب في وظائف الكبد يزول عند إيقاف العلاج، يوجد خطورة واضحة في حال استخدم عند مرضى قصور القلب الاحتقاني(27).

يجب توخي الحذر عند استخدام الإيتراكونازول مع أدوية أخرى، نظرًا لتأثيره على إنزيمات السيوكروم p450 مما قد يؤدي لتداخلات دوائية(28).

يستخدم الإيتراكونازول في علاج الإنتانات الفطرية السطحية وكذلك له فعالية ممتازة في علاج الفطور العميقة الغازية وتبين الدراسات أنه علاج واعد للوقاية من الفطور الانتهازية عند مضغفي المناعة (29-30)

2. بعض الدراسات السابقة:

قام Sharma P وزملاؤه (31) في دراسة

Evaluation of efficacy and safety of oral terbinafine and itraconazole combination therapy in the management of dermatophytosis

بجمع عينة من مرضى سعفة الوجه، سعفة الجسد، السعفة الأربية يبلغ عددها 60 مريض وتم تقسيمهم إلى 3 مجموعات، المجموعة الأولى تلقوا التيربينافين الفموي 250 مغ مرة يوميًا، والمجموعة الثانية تلقوا الإيتراكونازول 200 مغ مرة يوميًا، والمجموعة الثالثة تلقوا مشاركة التيربينافين الفموي 250 مغ مع الإيتراكونازول 200 مغ في ذات اليوم وذلك لمدة 3 أسابيع، وكانت النتيجة أن مشاركة التيربينافين الفموي مع الإيتراكونازول أكثر فعالية ونفس أمان المعالجة المفردة دون أي تأثيرات جانبية ملحوظة.

قام Zhang D (32) وزملاؤه في دراسة

Terbinafine Hydrochloride Combined With Itraconazole for Fungal Skin Diseases

عينة 152 مريض حيث تم تقسيمهم إلى 3 مجموعات، المجموعة الأولى تلقوا التيربينافين، والمجموعة الثانية تلقوا الإيتراكونازول، والمجموعة الثالثة تلقوا مشاركة التيربينافين مع الإيتراكونازول، وكانت النتيجة أن مشاركة التيربينافين مع الإيتراكونازول حققت نتائج علاجية أفضل مع شفاء بوقت أقصر دون تأثيرات جانبية ودون نكس للأفات.

قام Ramesh A (33) وزملاؤه في دراسة

Efficacy and Safety of Oral Terbinafine with Itraconazole or Griseofulvin Combination Therapy in the Management of Dermatophytosis

بجمع عينة 60 مريض وتم تقسيمهم إلى مجموعتين، المجموعة الأولى تلقوا التيربينافين الفموي 250 مغ مرة يوميا مع الإيتراكونازول 200 مغ مرة يوميا في اليوم ذاته، والمجموعة الثانية تلقوا التيربينافين الفموي 250 مغ مرة يوميا مع الغريزوفولفين 250 مغ مرتين يوميا في اليوم ذاته وذلك لمدة 4 أسابيع، وكان النتيجة أن مشاركة التيربينافين الفموي 250 مغ مرة يوميا مع الإيتراكونازول 200 مغ مرة يوميا حققت نتائج أفضل من مشاركة التيربينافين الفموي 250 مغ مرة يوميا مع الغريزوفولفين 250 مغ مرتين يوميا.

3. مشكلة البحث:

- تعتبر السعفة الأربية شكاية شائعة عالمياً تحدث إصابة فطرية في المنطقة الأربية خاصة الجانب الداخلي من الفخذ العلوي والطيات الفخذية وتمتد نحو البطن والمؤخرة.
- في السنوات الأخيرة حدث زيادة في تفشي الإصابة بها حيث ازدادت المقاومة على الخطوط العلاجية المعيارية للسعفة الأربية، فلم تعد فعالة كما سبق في تحقيق الشفاء بالإضافة إلى النكس المتزايد.
- لهذا سيتم في هذا البحث دراسة فعالية وأمان مشاركة التيربينافين الفموي والإيتراكونازول في علاج السعفة الأربية.

4. هدف البحث:

- تقييم فعالية مشاركة التيربينافين الفموي مع الإيتراكونازول في علاج السعفة الأربية.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن كلا العلاجين.

5. أهمية البحث:

- تعتبر السعفة الأربية من أشيع الأمراض الجلدية و يتم تدبيرها بمضادات الفطور الجهازية .
- لكن في السنوات الأخيرة ازدادت المقاومة على العلاجات المعيارية للسعفة الأربية وازدادت نسبة النكس
- لذلك سيتم مقارنة فعالية وأمان مشاركة التيربينافين الفموي مع الإيتراكونازول معا وذلك لتحقيق أفضل النتائج مع أقل قدر من التأثيرات الجانبية الغير مرغوب بها وهذا ما سنقوم فيه ببحثنا.

6. مسوغات البحث:

- التيربينافين الفموي والإيتراكونازول من أشيع مضادات الفطور الجهازية.
- أثبتت التجارب _ في الزجاج _ مشاركة التيربينافين الفموي مع الإيتراكونازول أدى لفعالية أفضل ومعدل نكس أقل لكن الدراسات السريرية حول هذا الموضوع ما زالت قليلة.

7. محددات البحث:

- حجم العينة صغير نوعاً ما، وفترة المتابعة قصيرة نسبياً.
- غياب التعمية في دراستنا بالإضافة الى توقع نسبة من خسارة المتابعة لمرضى الدراسة.

8. حدود البحث:

- العينة: ٦٠ مريضاً
- الحد الزمني: عام واحد فقط
- الحد المكاني: مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في دمشق

9. منهج البحث وأدواته:

- في الزيارة الأولى وضع تشخيص السعفة الأريية من خلال الفحص السريري مع إيجابية الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH.
- التأكد من توفر شروط الدراسة وغياب شروط الاستبعاد عن طريق أخذ قصة سريرية مفصلة.
- إطلاع المريض على الدراسة ثم أخذ الموافقة المستنيرة.

تقسيم المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى (٣٠ مريض) وتشمل المرضى ذوي العدد الفردي، تم علاجهم بالتيربينافين ٢٥٠ مغ فموي مرة يومياً وذلك لمدة ٣ أسابيع بالإضافة إلى كريم مضاد فطري موضعي.
- المجموعة الثانية (٣٠مريض) وتشمل المرضى ذوي العدد الزوجي، تم علاجهم في اليوم ذاته بالتيربينافين ٢٥٠ مغ فموي مرة يومياً مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ فموي (يؤخذ بعد الطعام) مرة يومياً وذلك لمدة ٣ أسابيع بالإضافة إلى كريم مضاد فطري موضعي(تم أخذ التيربينافين في وقت مختلف عن الإيتراكونازول في اليوم ذاته).
- متابعة المرضى بالأسابيع ٠ ، ٣ ، ٦
- تقييم الشفاء السريري والمخبري وسؤال المريض عن الآثار الجانبية.
- الشفاء السريري يتحدد بزوال الأعراض وعلامات الخمج الفطري (اختفاء الحمامى والوسوف، الحكة غائبة او خفيفة).
- الشفاء المخبري يتحدد بسلبية الفحص المجهرى المباشر ب KOH.

متابعة المرضى:

- المراجعة(0): تشخيص السعفة الأربية سريرياً مع إجراء الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH وتسجيل معلومات المريض مع أخذ الصور الفوتوغرافية والبدء بالعلاج.
- المراجعة(1): بعد 3 أسابيع من بدء العلاج، تقييم شفاء الآفات السريري والمخبري وتقييم حدوث أي تأثيرات جانبية.
- المراجعة(2): بعد 6 اسابيع من بدء العلاج، تقييم النكس سريرياً (ظهور آفات جديدة عند مرضى تم شفائهم بشكل تام في الأسبوع الثالث من بدء العلاج) ومخبرياً (إيجابية الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH).

يمكن تقسيم الجزء النظري إلى عدة فصول:

❖ الفصل الأول: يتحدث عن الفطارات الجلدية من حيث أنواعها ومظاهرها السريرية وتشخيصها وعلاجها

❖ الفصل الثاني: يتحدث عن التيربينافين من حيث آلية العمل والاستطبابات والتأثيرات الجانبية

❖ الفصل الثالث: يتحدث عن الإيتراكونازول من حيث آلية العمل والاستطبابات والتأثيرات الجانبية

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة النتائج، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات العالمية

ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

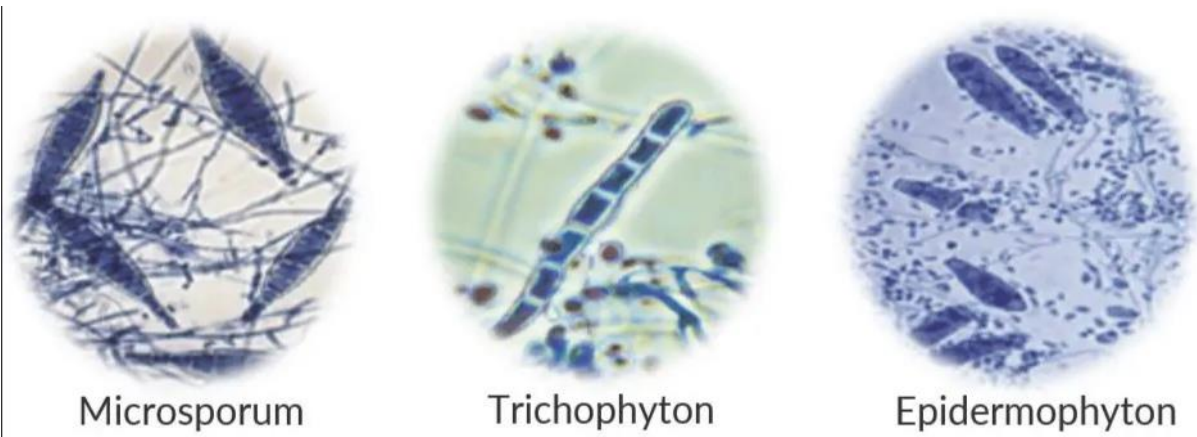
الفصل الأول

الفطارات الجلدية Dermatophytoses

أولاً: مقدمة:

١-١ - مقدمة Introduction:

الفطارات الجلدية Dermatophytoses هي عدوى فطرية تسببها ثلاثة أجناس من الفطور التي لديها القدرة الفريدة على غزو الأنسجة المتقرنة (الشعر والجلد والأظافر) والتكاثر فيها. تسمى هذه الفطور مجتمعة "الفطارات الجلدية Dermatophytes" وهي متشابهة في فيزيولوجيتها وشكلها وآلياتها الإمرضية. تسمى الأجناس الثلاثة: البويغاء *Microsporum* والشعروية *Trichophyton* والبشروية *Epidermophyton*. (الشكل 1) إن الأنواع الفرعية ضمن هذه الأجناس الثلاثة التي لا تغزو الأنسجة المتقرنة في الحيوانات أو البشر لا تعتبر فطارات جلدية. بشكل عام يتم عزل عشرة أنواع من الفطريات الجلدية بشكل شائع ويتم التعرف على عشرين نوعاً إضافياً بشكل أقل تواتراً. (34)



الشكل (1) الأنواع الثلاثة للفطارات الجلدية (34)

٢-١ - التسمية Etymology

عند تسمية العدوى السريرية الناجمة عن الفطارات الجلدية يتم استخدام كلمة "السعفة" Tinea ثم الاسم اللاتيني للموقع المصاب في الجسم، على سبيل المثال يشير "Tinea pedis" إلى إصابة القدم بالفطور. ومع يوجد بعض المرادفات المستخدمة في الأدب الطبي للإصابة الفطرية للجلد، ومن هذه المرادفات:

- سعفة الجسد Tinea corporis تسمى أيضاً: سعفة Ringworm ، سعفة الجلد الدائرية Tinea circinata ، سعفة الجلد الأملس Tinea glabrosa
- السعفة الإربية Tinea cruris تسمى أيضاً: سعفة المنطقة الإربية Ringworm of the groin ، الإكزيما الهامشية Eczema marginatum ، حكة الرياضية Jock itch ، حكة الصالة الرياضية Gym itch
- سعفة الذقن Tinea barbae تسمى أيضاً: سعفة اللحية Tinea sycosis ، حكة الحلاق Barber's itch ، سعفة اللحية Ringworm of the beard
- سعفة الرأس Tinea capitis تسمى أيضاً: سعفة الفروة/الشعر Ringworm of the scalp/hair ، السعفة الجافة Tinea tonsurans
- سعفة القدم Tinea pedis تسمى أيضاً: سعفة القدم Ringworm of the foot ، قدم الرياضي Athlete's foot
- سعفة الظفر Tinea unguium تسمى أيضاً: سعفة الظفر Ringworm of the nail ، الفطار الظفري Dermatophytic onychomycosi (34)

٣-١ -لمحة تاريخية History

تم وصف عدوى الفطارات الجلدية منذ العصور القديمة. في عام ١٩١٠ نشر سابورو مخطط تصنيف يستخدم حالياً حيث يتم تصنيف الفطارات الجلدية حسب الأجناس . تم اقتراح نظام تسمية منقح ومبسط في عام ٢٠١٧. (35)

ثانياً: الوبائيات Epidemiology

تعتبر بعض الفطور الجلدية محددة جغرافياً ضمن منطقة معينة، بينما توجد أنواع أخرى في جميع أنحاء العالم. على سبيل المثال الشعروية الحمراء *Trichophyton rubrum* هو أكثر الفطور الجلدية شيوعاً وله انتشار عالمي، في حين أن الشعروية المتراكزة *Trichophyton concentricum* يعتبر مستوطناً في أجزاء معينة من جنوب المحيط الهادئ وأمريكا الجنوبية .

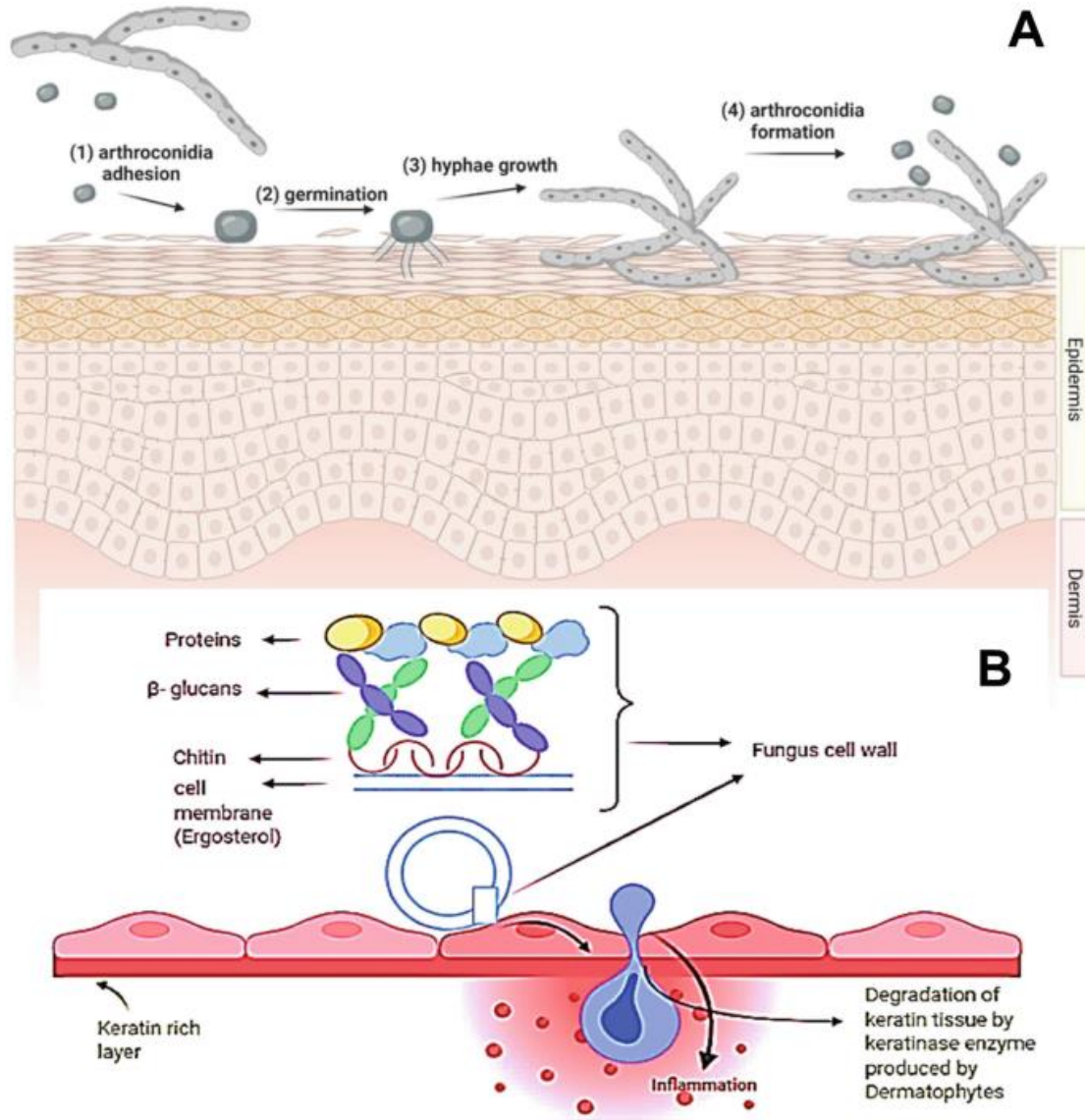
أدى سفر البشر وهجرتهم إلى جانب العلاج المضاد للفطريات وتطور مقاومة الأدوية إلى تغييرات كبيرة في التوزيع الجغرافي للفطور الجلدية. ظهرت الشعروية الأندوتينية *Trichophyton indotineae* المقاومة للتربينافين المعروفة سابقاً باسم (الشعروية الذقنية *T. mentagrophytes*) ، والتي تم التعرف عليها في عام

٢٠٢٠ في الهند مع انتشار عالمي لاحق (12) إحدى النظريات لظهورها هي إساءة استخدام الستيروئيدات القشرية الموضعية القوية في الأماكن التي تتوفر فيها بدون وصفة طبية. بشكل عام تكون عدوى الفطور الجلدية أكثر شيوعاً في البيئات الاستوائية . تشمل العوامل الوبائية المهمة الأخرى الوضع الاجتماعي والاقتصادي، والمهنة، وتكييف الهواء، واستخدام الأحذية. يصاب الرجال بسعفة القدم، والسعفة الأربية، وسعفة الأظافر بشكل أكثر شيوعاً من النساء. بشكل عام تحدث الإصابة بشكل أشيع بعد سن البلوغ، وأحد الاستثناءات الرئيسية هو سعفة الرأس التي تحدث بشكل أساسي عند الأطفال (2,3,34)

ثالثاً: الآلية الإمراضية Pathogenesis

يحدث انتقال الفطارات الجلدية إلى البشر من خلال ثلاثة مراحل رئيسية تشمل التماس والالتصاق والغزو الجلدي. رغم أن الفطارات الجلدية لا تعتبر شديدة الفوعة وعادة ما تغزو فقط الطبقة الخارجية المتقرنة من الجلد؛ إلا أنها قد تسبب مراضة مهمة. تتضمن المرحلة الأولى من العدوى ملازمة العناصر المعدية للفطريات arthroconidia والتصاقها بالجلد. تنشأ قدرة بعض الفطور على الالتصاق بمضيف معين من مجموعة متنوعة من الآليات ومن العوامل المتعلقة بالمضيف

على عكس معظم الفطور الأخرى تنتج الفطارات الجلدية إنزيم الكيراتيناز الذي يحطم الكيراتين، ويسمح للفطريات بغزو الطبقة المتقرنة. تمتلك مركبات المانان Mannans (المركبات التي تحوي سكر المانوز mannose) الموجود في جدران خلايا الفطور الجلدية تأثيرات مثبطة للمناعة. في فطور *T. rubrum* قد تقلل مركبات المانان أيضاً من التكاثر البشري ، وبالتالي تقلل من احتمالية طرد الفطور قبل الغزو. يُعتقد أن هذه الآلية تساهم في استمرار العدوى التي تسببها *T. rubrum* (36) ومع ذلك قد تحد عوامل المضيف مثل مثبطات البروتياز من مدى الغزو. إذا نجح الغزو الفطري تحدث الإصابة الجلدية بالفطور. (34) يبين الشكل (2) الآلية الإمراضية للفطور الجلدية



الشكل (2) الآلية الإمراضية للفطارات الجلدية(34)

تتأثر شدة المرض السريري أيضًا بالعديد من العوامل المرتبطة بالمضيف . يمتلك الزهم تأثيراً مثبطاً على الفطور الجلدية، وقد تكون درجة نشاط المرض مرتبطة بعدد ونشاط الغدد الزهمية في منطقة معينة من الجسم. يساعد وجود أذية سابقة في الحاجز الجلدي على غزو الفطور للجلد، وقد تكون قابلية الإصابة المتزايدة المرتبطة بالعوامل المناعية موروثية. يبين الجدول (1) عوامل الخطورة للإصابة الفطرية.

بمجرد غزو الفطور الجلدية تبدأ تكاثرها في الجلد، وتساعد العديد من العوامل في إبقاء العدوى ضمن الأنسجة المتقرنة، وتشمل تفضيل الفطور الجلدية لدرجة الحرارة الأكثر برودة على سطح الجلد، وعوامل مصلية

تمنع نمو الفطور الجلدية مثل الغلوبولين بيتا ، والفيريتين ، وخالبات المعادن الأخرى واستجابة مناعة المضيف. يعتبر الغزو الأعمق أو الانتشار الواسع أمراً غير معتاد. (34,36)

الجدول (1) عوامل الخطر للإصابة الفطرية (34)

عامل الخطر	أمثلة
التماس مع الحيوانات	القطط والكلاب
العوامل الجغرافية	الحرارة والرطوبة العالية
زيادة التعرق	الرياضة
الأمراض المزمنة	السكري
نقص المناعة	مثبطات المناعة أو الـ HIV

رابعاً: المظاهر السريرية Clinical features

٤-١ - سعفة الجسد Tinea corporis

سعفة الجسد هي عدوى فطرية جلدية تصيب جلد الذراع والأطراف، باستثناء الشعر والأظافر والراحتين وأخمص القدمين والمنطقة الأربية. تقتصر العدوى عمومًا على الطبقة المتقرنة وتؤثر بشكل شائع على الجلد المكشوف. يمكن لأي فطر جلدي أن يسبب سعفة الجسم، لكن الشعروية الحمراء *T. rubrum* هي العامل الممرض الأكثر شيوعًا في جميع أنحاء العالم، تليها الشعروية الذقنية *T. mentagrophytes*

يمكن أن تنتقل سعفة الجسد من إنسان إلى إنسان (بما في ذلك التلقيح الذاتي مثلاً من سعفة الرأس أو القدم)، أو من حيوان إلى إنسان، أو من التربة إلى الإنسان. تشمل المصادر التعرض المهني أو الترفيهي (مثل التخيم والمصارعة). (37)

توجد مظاهر سريرية متعددة لسعفة الجسد (الشكل 3)، ويمكن أن تشابه حالات جلدية أخرى. وكما هو الحال مع معظم عدوى الفطور الجلدية، فإن مدى الالتهاب يعتمد على العامل الممرض المسبب والاستجابة المناعية للمضيف. ولأن بصيلات الشعر تعمل كخزانات للعدوى، فقد تكون المناطق الأكثر شعرًا في الجسم هي الأكثر مقاومة للعلاج. (34)



الشكل (3) سعفة الجسد (34)

على الرغم من وجود الوسوف في معظم الحالات، فقد تقل أو تغيب إذا تم استخدام الستيروئيدات الموضعية، وتسمى حينها السعفة المستترة (الشكل 4). تشير البثرات داخل الأفة إلى السعفة (الشكل 5). (34)



الشكل (4) السعفة المستترة (34)



الشكل (5) البثور ضمن سعفة الجسد (34)

من الأنماط السريرية لسعفة الجسد: السعفة العميقة *Tinea profunda* ، التهاب الجريبات العقدي
Nodular perifolliculitis بما في ذلك حبيبوم ماجوشي *Majocchi granuloma* ، والسعفة القرميدية
Tinea imbricata.(34)

تنتج السعفة العميقة عن استجابة التهابية مفرطة لفطور الجلد، تشبه الشهدة *kerion* على الفروة.(34)

يتميز التهاب الجريبات العقدي الذي تسببه عادةً *T. rubrum* بالبنثور الحطاطية أو العقيدات الحبيبية
الناجمة عن التهاب جريبات الجلد العميق مع تمزق جدار الجريبات. يُرى هذا النوع بشكل شائع لدى النساء
المصابات بسعفة القدم أو فطور الأظافر ويحلقن أرجلهن، ويمكن أن يحدث أيضًا في حالة تثبيط المناعة ويمكن
أن يتطور ارتكاس حبيبومي مزمن (كما وصفه ماجوشي) (الشكل 6)(34)



الشكل (6) حبيبوم ماجوشي(34)

تحدث السعفة القرميدية (الشكل 7) غالباً بسبب فطر الشعروية المتراكزة *T. concentricum* ،
سريريا تتكون من حلقات متحدة المركز تشبه الحمامى الملتهبة الزاحفة.(34)



الشكل (7) السعفة القرميدية (34)

٤-٢ - السعفة الأربية *Tinea cruris*

السعفة الأربية هي عدوى فطرية جلدية تصيب المنطقة الأربية ، وخاصة الجوانب الداخلية العلوية للفخذين والثنيات الأربية ، مع امتداد عرضي إلى البطن والأرداف. العوامل المسببة الثلاثة الأكثر شيوعاً هي *Epidermophyton floccosum* و *T. rubrum* و *T. mentagrophytes* (34) والشعرية الذقنية

غالبًا ما تُرى هذه الحالة عند الرجال أكثر من النساء، لأن كيس الصفن يوفر بيئة دافئة ورطبة تشجع نمو الفطور، ويكون الرجال أكثر عرضة للإصابة بسعفة القدم وفطور الأظافر كمصدر للفطريات الجلدية. تشمل العوامل المهيئة الأخرى البدانة والتعرق المفرط. غالبًا ما ترتبط السعفة الأربية بسعفة القدم لأن الملابس التي يتم ارتداؤها فوق القدمين تكون ملوثة ثم تلامس الجلد في المنطقة الأربية.

عادة ما تكون العلامة الأولية للإصابة هي الاحمرار والحكة في الطية بين كيس الصفن والفخذ الداخلي. تكون الآفات محددة بشكل جيد مع حافة مرتفعة حمامية وسفية قد تحتوي على بثور أو حويصلات (الشكل 8). (34)

تعتمد مدة العدوى على العامل الممرض المسبب. تميل العدوى بـ الشعروية الحمراء *T. rubrum* والعديد من الأنواع الأخرى التي تصيب البشر *anthropophilic* إلى أن تكون مزمنة، وأحياناً مع آفات محزنة . على النقيض من ذلك فإن الإصابة بالفطور التي تصيب الحيوانات *zoophilic* مثل الشعروية الذقنية *T. mentagrophytes* غالباً ما تسبب عدوى حادة مع فعالية التهابية بارزة وقد تشمل بثوراً وحوصلات. لا يصاب كيس الصفن عادةً بالسعفة الأريية، وإذا كان كيس الصفن مصاباً أو كان هناك سحجات أو بثور سائلة، فيجب النظر في داء المبيضات الجلدي.

تشمل التدابير لمنع نكس السعفة الأريية ارتداء ملابس فضفاضة، والتنشيف جيداً بعد الاستحمام، واستخدام المساحيق الموضعية، وتقليل الوزن (إذا كان المريض يعاني من البدانة)، وغسل الملابس والقطنيات الملوثة، وعلاج سعفة القدم المرافقة. (34)



الشكل (8) السعفة الأريية (34)

٣-٤ - سعفة اليد *Tinea manuum*

تتميز إصابة الفطور الجلدية على الجانب الظهري من اليد بمظهر سريري مشابه لسعفة الجسد. بينما تعتبر عدوى الفطور الجلدية في راحة اليد والمسافات بين الأصابع لها خصائص مميزة ويُشار إليها باسم سعفة اليد (الشكل 9). ويُعتقد أن سبب الشكلين السريريين المختلفين هو عدم وجود غدد دهنية في راحة اليد. الفطور المسببة هي الشعروية الحمراء *T. rubrum* و الشعروية الذقنية *T. Mentagrophytes* و *النشروية الندفية E. floccosum*. (34).



الشكل (9) سعفة اليد (34)

غالبًا ما توجد سعفة القدم نمط مكاسيني في المرضى المصابين بسعفة اليد، ويشترك الاثنان في السمات السريرية مثل الإزمان وفرط التقرن. عادة ما تكون سعفة اليد غير التهابية وغالبًا ما تكون أحادية الجانب (الشكل 10) "متلازمة القدمين واليد الواحدة" (34)

تترافق سعفة اليد مع فرط تقرن في راحة اليد والأصابع، بما في ذلك داخل الطيات ، والذي يفشل في الاستجابة للمطريات (38). يمكن أن تكون سعفة الظفر في اليد المصابة بمثابة دليل على التشخيص، ولكن من غير الشائع حدوث عدوى في جميع أطراف اليد. تشمل المظاهر السريرية الأخرى الأنماط التوسفية والحوصلية والحطاطية .

(34)



الشكل (10) متلازمة القدمين واليد الواحدة (34)

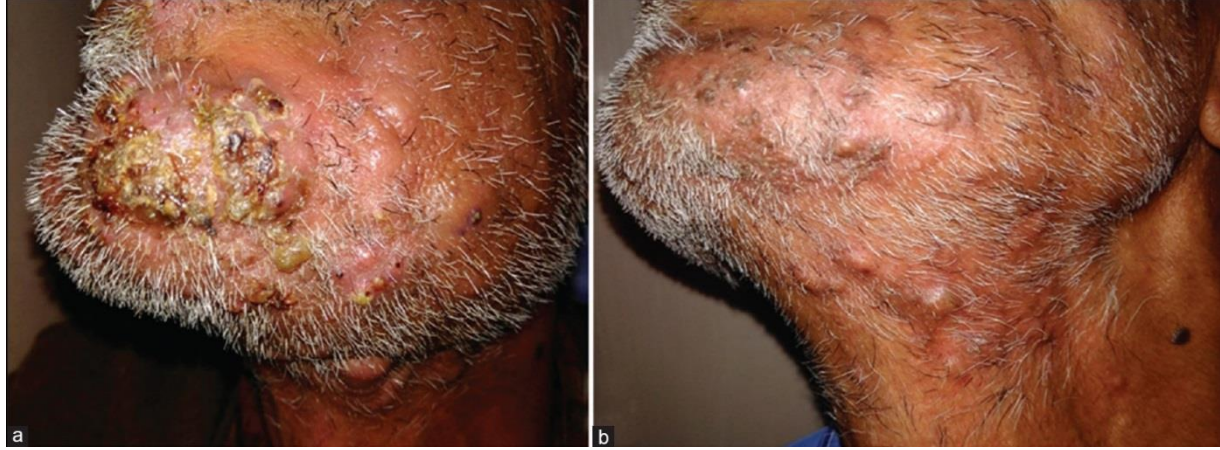
٤-٤ - سعفة الذقن *Tinea barbae*

سعفة الذقن هي مرض جلدي فطري يصيب مناطق اللحية من الوجه والرقبة عند الرجال. ولأن المرض ينتقل غالبًا من الحيوانات فإن الكائنات المسببة عادة ما تكون فطريات جلدية محبة للحيوانات zoophilic ، وتشمل الشعروية الذقنية *T. mentagrophytes* والشعروية الثلولية *T. verrucosum* وتعتبر العدوى بفطور البويغاء الكلبية *Microsporum canis* أو الشعروية الحمراء *T. rubrum* غير شائعة. (34)

إن المظاهر السريرية تميل إلى أن تكون شديدة مع التهاب شديد وبثرات جريبية متعددة (الشكل 11). يمكن أن تتطور الخراجات، إنتان جرثومي ثانوي، واللويحات الشبيهة بالشهدة (الشكل 12). يوجد نوع ثاني من سعفة الذقن وهو سطحي، وأقل التهابًا، وعادةً ما تكون الشعروية الحمراء *T. rubrum* هي العامل المسبب في هذا النوع. قد تكون الحاصة موجودة في مركز الآفة، ولكنها عكوسة. (34)



الشكل (11) سعفة الذقن (34)



الشكل (12) سعفة الذقن مع بثور وسعفة الذقن الشبيهة بالشهدة (34)

٤-٥ - سعفة الوجه Tinea faciei

في حين أن بعض عدوى الفطريات الجلدية في الوجه لها سمات كلاسيكية مثل الوسوف، والإصابة الحلقية، والبثور في الحافة، يمكن أن يكون تشخيص البعض الآخر أكثر صعوبة سريريًا ويتطلب درجة عالية من الشك (الشكل 13). (34)



الشكل (13) سعفة الوجه (34)

٤-٦ - سعفة الرأس *Tinea capitis*

سعفة الرأس هي عدوى فطرية جلدية شائعة في فروة الرأس عند الأطفال، في حين حدوث العدوى عند البالغين غير شائع . الفطور المسببة هي من جنسين فقط الشعروية *Trichophyton* و البويغاء *Microsporum*. تعد الشعروية الجازة *T. tonurans* حاليًا السبب الأكثر شيوعًا لسعفة الرأس في الولايات المتحدة (تمثل أكثر من ٩٠% من الحالات)، مع ميل للأفراد ذوي الشعر الأفريقي، وتعتبر البويغاء الكلبية *M. canis* هي ثاني أكثر مسببات شيوعًا. على مستوى العالم هناك تباين كبير في انتشار مسببات سعفة الرأس. في حين أن البويغاء الكلبية *M. canis* هي سبب شائع في العديد من البلدان، فقد ظهرت الشعروية الجازة *T. tonurans* كسبب رئيسي في أوروبا وأماكن أخرى. كما زاد مؤخرًا معدل الإصابة بسعفة الرأس بسبب الشعروية البنفسجية *T. violaceum* ، وهو فطر متوطن في إفريقيا، في بعض مناطق الولايات المتحدة وأوروبا، ويحدث ذلك على الأرجح بسبب الهجرة. عادت الفطريات الجلدية البشرية البويغاء الأودينية *M. audouinii* ، التي كانت شائعة في السابق ثم تضاءلت لاحقًا بسبب التقدم الاجتماعي والعلاجي، إلى الظهور مؤخرًا في أوروبا وقد تظهر مرة أخرى أيضًا في الولايات المتحدة. (34)

تتشأ المظاهر السريرية المختلفة من الكائنات المسببة المختلفة. على سبيل المثال يتسبب فطر الشعروية الجازة *T. tonsurans* في الإصابة بعدوى داخلية *endothrix* والتي تؤدي بشكل كلاسيكي إلى ظهور سعفة الرأس ذات النقط السوداء بسبب تحطم الشعر بالقرب من فروة الرأس (الشكل 14). وعلى النقيض من ذلك فإن البويغاء الأودينية *M. audouinii* هو شكل خارجي *ectothrix* من سعفة الرأس ويظهر عادةً على شكل بقع وسفية من الحاصة (الشكل 15) سعفة الرأس ذات البقع الرمادية. من العوامل التي تحدد شدة المرض كل من قدرة الكائن المسبب للمرض والاستجابة المناعية للمضيف. تعتبر الحاصة مع أو بدون وسوف واضحة هي المظهر الأكثر شيوعًا لسعفة الرأس. قد تحدث الحاصة في بقع منفصلة أو تشمل فروة الرأس بأكملها. (34)



الشكل (14) سعفة الرأس ذات النقط السوداء (34)



الشكل (15) سعفة الرأس ذات البقع الرمادية (34)

يمكن أن يسلم استخدام منظار الجلد الضوء على الفاصلة comma واللولبية corkscrew والشعر المتكسر الضامر dystrophic broken hairs الذي يمثل أدلة على تشخيص سعفة الرأس. (39)
يعاني العديد من المرضى من ضخامة الغدد اللمفاوية العنقية الخلفية والأذنية الخلفية، وهو أمر مفيد في التمييز بين سعفة الرأس والأسباب الالتهابية الأقل للحاصة، مثل الحاصة البقعية. (34)



الشكل (16) فحص سعفة الرأس باستخدام منظار الجلد (34)

يمكن أن تتراوح سعفة الرأس من التوسف غير الالتهابي إلى رد فعل بثري شديد مع الحاصة الذي يسمى الشاهدة kerion (الشكل 17).



الشكل (17) الشاهدة (34)

تشير حالة الحامل لفطور الشعروية الجافة *T. tonurans* إلى حالة سريرية لا توجد فيها علامات أو أعراض واضحة لفطور فروة الرأس، ومع ذلك يتم الحصول على زرع فطري إيجابي. وعلى الرغم من رؤيتها أيضًا عند الأطفال إلا أنها تحدث عادةً عند البالغين الذين هم على تماس مع أطفال مصابين بالفطور. يقوم الحامل بإطلاق الفطور ويعتبر معدياً وبالتالي يوصي بعض الخبراء بعلاج جميع الحاملين بمضادات الفطريات الفموية أو الموضعية. (40)

القرعة Favus هو الشكل الأكثر شدة لعدوى الشعر الفطرية الجلدية ويحدث غالبًا بسبب الشعروية الشونلانية *T. schoenleinii*. يتم ملاحظة الخيوط الفطرية Hyphae والمسافات الهوائية داخل ساق الشعرة، وعادةً ما يُرى تألق أبيض مزرق بواسطة فحص أشعة وود. يظهر القرعة على شكل قشور صفراء سمكية تتكون من الخيوط الفطرية وبقايا الجلد التي تسمى التريسات. قد تتطور الحاصة الندبية في حالات العدوى المزمنة. (34)

نظرًا لأن المرض معدٍ، فيجب فحص جميع الأفراد المقيمين مع المريض المصاب بحثًا عن علامات سعفة الرأس وعلاجهم بشكل مناسب. قد يتطور المرض المزمن إذا تعرض الطفل للفطور باستمرار عبر أفراد الأسرة غير المعالجين. يتضمن العلاج المساعد للمخالطين في المنزل وللمريض الاستخدام المنتظم لشامبو مضاد للفطريات مثل ٢% كيتوكونازول أو ٢,٥% كبريتيد السيلينيوم حتى يصبح المريض خاليًا من المرض. يجب تطهير الأمشاط والفرش وأغطية الرأس التي يستخدمها المريض أو التخلص منها. (41)

٧-٤ - سعفة الأظافر *Tinea unguium*

فطار الأظافر Onychomycosis هو مصطلح يستخدم ليشمل جميع الالتهابات الفطرية التي تصيب الأظافر، بما في ذلك تلك الناجمة عن الفطريات الجلدية وكذلك غير الجلدية. يصنف إلى عدة أنواع حسب نمط الإصابة:

- النمط تحت الظفر البعيد/الوحشي مع الغزو عبر الطية تحت الظفر (الشكل 18) (الأكثر شيوعًا)
- النمط الأبيض السطحي مع اختراق مباشر للسطح الظهري لصفحة الظفر وعادةً ما يكون محصورًا فيه (الشكل 19)، ويحدث غالبًا بسبب الشعروية الفتية *T. interdigitale*
- النمط تحت الظفر القريب مع الغزو تحت طية الظفر القريبة (الشكل 20) غالبًا عند مرضى نقص المناعة
- النمط الإندونيكس endonyx حيث تحدث إصابة الصفحة الظفرية دون إصابة سرير الظفر، الشعروية السودانية *T. soudanese* المسبب الأشيع.

- حثل الأظافر الكامل حيث يحدث تدمير كامل للصفحة الظفرية ويكون عادة نتيجة نهائية ل فطار الأظافر النمط تحت الظفر البعيد الوحشي أو النمط تحت الظفر القريب.
 - فطار الأظافر الثانوي لمرض جلدي آخر مثل الصدف أو الأكزيما.
 - نمط مختلط مع صفات اثنين أو أكثر من الأنماط المذكورة أعلاه في نفس الظفر (الشكل 21)
- (34)



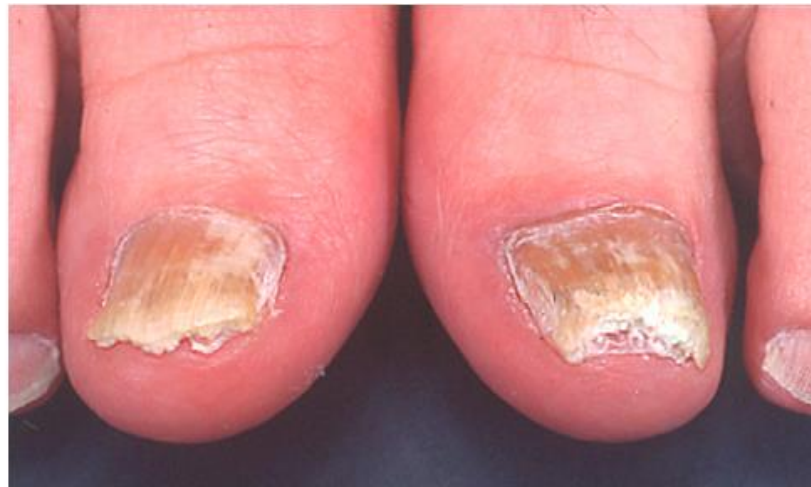
الشكل (18) فطار الأظافر النمط البعيد/الجانبى (34)



الشكل (19) فطار الأظافر النمط الأبيض السطحي (34)



الشكل (20) فطار الأظافر النمط تحت الظفر القريب (34)



الشكل (21) فطار الأظافر النمط المختلط (34)

يمكن أن يكون التعامل مع فطار الأظافر أمرًا صعبًا بسبب الصعوبات في التشخيص، والحاجة لفترات العلاج الطويلة، والآثار الجانبية المحتملة للأدوية الجهازية، والنكس المتكرر. على الرغم من أن العديد من الناس يعتبرون فطار الأظافر مجرد إزعاج، إلا أن المرضى المصابين بهذه الحالة غالبًا ما يشكون من الانزعاج والألم المرتبط بقص الأظافر والجري. (34)

بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تحدث مضاعفات خطيرة مثل التهاب النسيج الخلوي بسبب فطار الأظافر، وخاصة في المرضى المصابين بمرض السكري أو ضعف المناعة. (34)

تشير سعفة الأظافر على وجه التحديد إلى عدوى الفطارات الجلدية التي تصيب الظفر. يحدث في جميع أنحاء العالم، ويصيب الرجال أكثر من النساء، ويرتبط غالبًا بسعفة القدم المزمنة. تمثل الرضوض واضطرابات الأظافر الأخرى عوامل مؤهبة. على الرغم من أن جميع الفطارات الجلدية يمكن أن تسبب سعفة الأظافر، إلا أن فطور البويغاء *Microsporum* من النادر جداً أن تصيب الأظافر. أكثر مسببات الأمراض شيوعاً هي الشعروية الحمراء *T. rubrum* و الشعروية الفتية *T. interdigitale* و *T. tonurans* الشعروية الجافة (عند الأطفال) والبشروية الندفية *E. floccosum*. (34)

يمكن أن يختلف المظهر السريري للنوع الأبيض السطحي من فطور الأظافر بناءً على عوامل المضيف (مثل تثبيط المناعة) والكائن المسبب. تظهر بقع بيضاء منفصلة في الشكل الكلاسيكي بسبب الشعروية الفتية *T. interdigitale* ومع ذلك يمكن أن يحدث أيضاً شرائط مخططة عرضية، تنشأ من طية الظفر القريبة والتي قد تتداخل مع النوع تحت الظفر القريب إذا كان هناك أيضاً غزو تحت طية الظفر، ويمكن أن يحدث غزو أعمق لصفحة الظفر. من المرجح أن تكون هذه المتغيرات ناجمة عن الشعروية الحمراء *T. rubrum*. (42)



الشكل (22) الشرائط المخططة العرضية (34)

على الرغم من أن حثل الأظافر يمكن أن يكون نتيجة لرض أو صدف أو اضطرابات وراثية أو حالات أخرى، إلا أن ما يقدر بنحو ٥٠% أو أكثر من الحالات ترجع إلى فطار الأظافر، وتمثل الفطارات الجلدية حوالي ٩٠% من حالات فطار الأظافر، والباقي يرجع إلى الفطور غير الجلدية مثل *Fusarium*. غالباً ما ترتبط أنواع المبيضات بالتهاب ما حول الظفر (الداحس المزمن) (الشكل 23) تتأثر الأظافر عادةً مع ظهور خطوط وتغير لونها إلى اللون المصفر وانحلال الظفر. (34)



الشكل (23) الداحس المزمن (34)

٨-٤ - سعفة القدم Tinea pedis

سعفة القدم هي عدوى فطرية تصيب باطن القدمين والمسافات بين الأصابع. ويعتبر عدوى الجانب الظهري من القدم من سعفة الجسد. تُعتبر الأقدام هي المكان الأكثر شيوعًا للإصابة بالفطور الجلدية، وقد عانى أغلب سكان الولايات المتحدة البالغين من سعفة القدم. وهذه الحالة أكثر شيوعًا بين البالغين منها بين الأطفال وتوجد في جميع أنحاء العالم، وتؤثر على كلا الجنسين. ويعد غياب الغدد الزهمية والبيئة الرطبة التي تخلقها الأحذية المغلقة من العوامل المهمة في تطور سعفة القدم. في الواقع تعتبر سعفة القدم غير شائعة في السكان الذين لا يرتدون الأحذية. ومع ذلك يمكن اكتساب الفطور من المشي بدون أحذية في غرف تبديل الملابس، والصالات الرياضية، والمرافق العامة. (43)

الفطور الجلدية المسؤولة عادة عن سعفة القدم هي الشعروية الحمراء *T. rubrum*، و الشعروية الفوتية *T. interdigitale*، و البشرورية الندفية *E. Floccosum*، والشعروية الجافة *T. tonurans* (عند الأطفال). (34)

هناك أربعة مظاهر سريرية رئيسية من سعفة القدم، وتشمل: الموكاسيني (الشكل 24)، الفوتي (الشكل 25)، التهابي الحويصلي (الشكل 26)، والتقرحي. كل نوع له مراضة ومضاعفات مختلفة يمكن أن تؤثر على الإجراءات التشخيصية والخيارات العلاجية. (34)



الشكل (24) سعفة القدم نمط الموكاسيني (34)



الشكل (25) سعفة القدم نمط الفوتي (34)

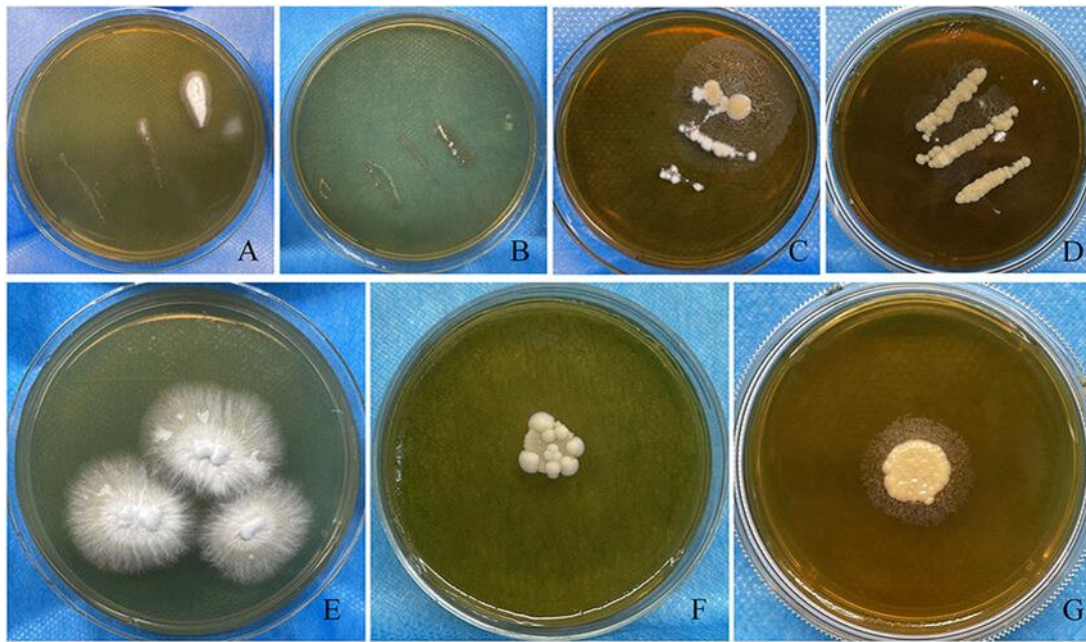


الشكل (26) سعفة القدم نمط الالتهابي الحويصلي (34)

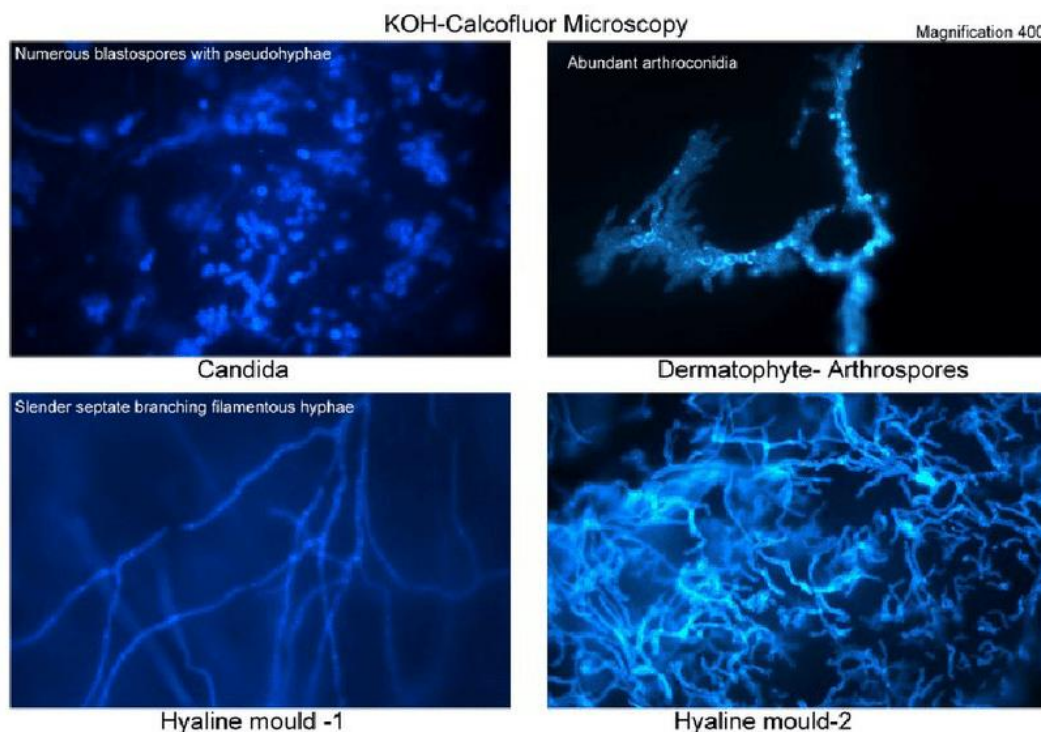
خامساً: التشخيص Diagnosis

يعد الفحص السريري الدقيق الخطوة الأولى والأهم في تشخيص عدوى الفطور الجلدية. نظرًا لأن العديد من الحالات الأخرى يمكن أن تقلد الفطور الجلدية فإن فحص المجهرى المباشر أو الزرع غالبًا ما يكون ضروريًا لتأكيد التشخيص. نظرًا لأن جميع الفطور الجلدية لها خيوط فطرية فإنها تبدو متشابهة في مستحضرات هيدروكسيد البوتاسيوم. عندما يوفر تحديد النوع المعين معلومات مفيدة أو تكون هناك حاجة إلى الزرع لتأكيد التشخيص، يتم زرع العينة عند درجة حرارة تتراوح بين ٢٥ و ٣٠ درجة مئوية (وفي بعض الحالات أيضًا عند درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية) لمدة تتراوح بين ٢ و ٤ أسابيع (الشكل 27). (34)

يمكن أن يساعد صباغ الكلورازول الأسود E chlorazol black E في إبراز العناصر الفطرية في مستحضرات هيدروكسيد البوتاسيوم (الشكل 28). يمكن أيضًا استخدام صبغة الكالكوفلور calcofluor وهي صبغة متألفة خاصة بالكيتين في جدار الخلية الفطرية والفحص باستخدام مجهر متألق لإظهار الفطريات (تتألق بلون أخضر). (34)



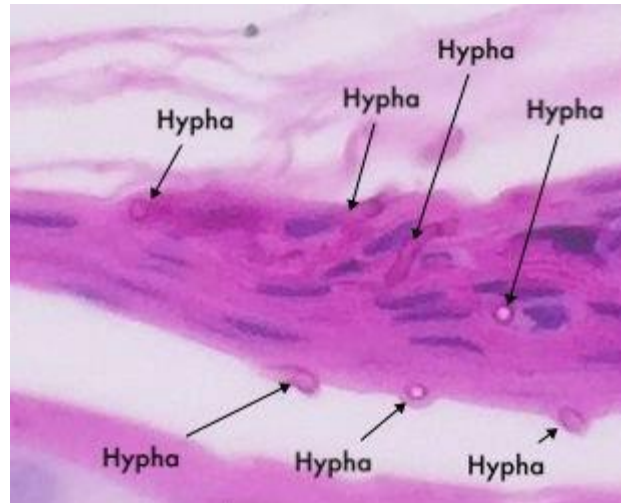
الشكل (27) زرع الفطور (34)



الشكل (28) فحص هيدروكسيد البوتاسيوم مع صبغة الكالكوفلور (34)

إن الفحص النسيجي لا يعتبر إجراء روتيني في تشخيص الفطارات الجلدية، ومن الصعب تشخيصها بصبغة هيماتوكسلين إيوزين الروتينية حيث ممكن مشاهدة الخيوط في الطبقة المتقرنة في أقل من ٦٠% من الحالات أما استخدام الملونات الخاصة بلفطور مثل الحمض الدوري لشفيف (PAS) تجعل رؤية الفطور واضحة أكثر (الشكل 28)، وكما نشاهد في فطارات الجلد الأجرد سفاج، خطل تقرن، بثرات مع وجود العدلات في البشرة حيث يعتبر من أشيع المظاهر النسيجية في تشخيص الفطور الجلدية. تعتبر علامة السندويشة (حيث تكون الخيوط الفطرية محصورة بين الطبقات المتقرنة) ذات نوعية للفطور الجلدية إلا أنها غير شائعة. (44)

أثبتت فحوصات تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR أنها ذات حساسية أعلى من طرق الفحص المجهرى والزرع التقليدية في أوروبا وأمريكا الشمالية وآسيا وإن الميزة الأساسية لهذا الاختبار هي تقليل الوقت المستغرق في الزرع، مع توفر النتائج عادة في غضون ١-٣ أيام، بالإضافة إلى ذلك فإن حساسية تفاعل البوليميراز المتسلسل أعلى بحوالي ٢٥-٣٠% من الزرع ويعود ذلك إلى إمكانية اكتشاف الحمض النووي للفطور الجلدية حتى في حال وجود ملوثات فطرية سريعة النمو (45,46)



الشكل (29) خزعة السعفة مع صبغة PAS (34)

سادساً: التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

تدخل السعفة الأريية في التشخيص التفريقي مع الصدف المقلوب، التهاب الجلد المثي، المذح، التهاب جلد تماسي، الحزاز البسيط المزمن، النخالية المبرقشة، داء داربييه، حبيبوم ماجوشي، أدواء الناسجات بخلايا لانغرهانس، الفقاع التتبي، والوذح. (34)

سابعاً: العلاج Treatment

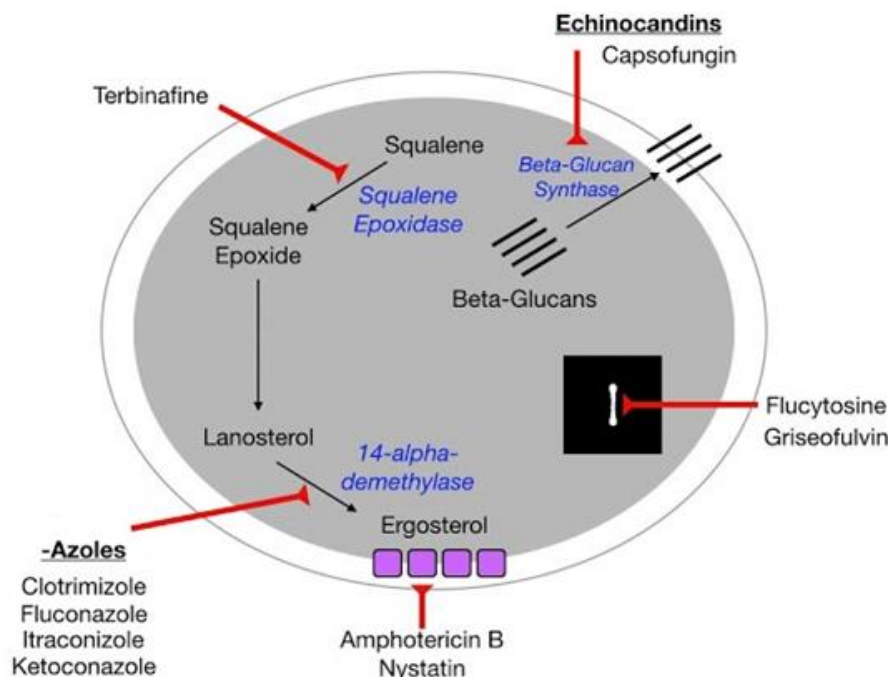
تعتبر مضادات الفطريات الموضعية هي العلاج الأولي للعديد من المرضى المصابين بعدوى الفطريات الجلدية الموضعية غير المختلطة لكن بشكل عام هناك حاجة أيضاً إلى العلاج عن طريق الفم للعدوى التي تشمل مناطق واسعة من الجلد، وفي المواقع المشعرة، أو المرتبطة بتفاعلات التهابية مفرطة. (34)

يبين الجدول (2) أنواع مضادات الفطور، ويبين (الشكل 30) آلية عمل مضادات الفطور.

الجدول (2) أنواع مضادات الفطور (34)

الزمرة	أمثلة	مثبط/قاتل	آلية العمل	آلية المقاومة
البولينات polyenes	أمفوتريسين ب Amphotericin B	قاتل	الارتباط مع الستيروول في الجدار الخلوي مشكلاً ثقبوب	- تناقص تركيز الإرغوستيروول - طفرات في جين POL
	نيستاتين Nystatin			
الأزولات Azoles	فلوكونازول Fluconazole	مثبط	التأثير على صنع الإرغوستيروول عبر تنشيط أنزيم لانوستيروول ٤ ألفا ديميثيلاز	- طرح الدواء عبر المضخات - زيادة تعبير Erg1 Ip مما ينقص فعالية الدواء - طفرات Erg3
	إيتراكونازول Itraconazole			
	كيتوكونازول Ketoconazole			
	بوساكونازول posaconazole			
	فوريكونازول Voriconazole			
	ميكونازول Miconazole			
الإيكينوكاندين Echinocandins	كاسيوفونجين Caspofungin	مثبط أو قاتل	تنشيط صنع بيتا ١،٣ غلوكان الداخل في الجدار الخلوي	طفرات Fks 1 و Fks 2
	ميكافونجين Micafungin			
	أنيدولافونجين Anidulafungin			
الأليل أمينات Allylamines	تيربينافين Terbinafine	مثبط	التأثير على صنع الإرغوستيروول عبر تنشيط أنزيم سكوالين إيبوكسيداز	التداخل مع النواقل الغشائية
	نافتاتيفن Naftifine			

البيريميدينات Pyrimidine Alanogs	٥-فلوسيتوزين 5 Flucytosine	قاتل	تثبيط صنع DNA و RNA	طفرات سيتوزين بيرميزاز وديأميناز
--	-------------------------------	------	------------------------	-------------------------------------



الشكل (30) آلية عمل مضادات الفطور (34)

بدأت المقاومة على الأدوية المضادة للفطور عام ٢٠٠٠ حيث سجلت حالتين من مقاومة الشعروية الحمراء على التيربينافين (47)

اتسعت المشكلة عام ٢٠١٧ مع تسجيل عدة حالات مقاومة على التيربينافين في أوروبا وآسيا، المقاومة على التيربينافين ارتبطت بطفرة نقطية غير مترادفة في جين سكوالين ايبوكسيداز للشعروية الحمراء والشعروية الفتية (48,49)

تم عزل أيضا طفرة نقطية في جين سكوالين ايبوكسيداز للشعروية الذقنية، حيث سببت الشعروية الذقنية نقشي للسعفات في الهند مع مقاومة للتيربينافين بنسبة ٣٠-٧٠% (50)

المقاومة على الأدوية المضادة للفطور ليست محصورة فقط بالمقاومة على التيربينافين وإنما أيضا يوجد مقاومة على مركبات الأزولات (51)

تم الإبلاغ عن انتشار مقاومة الأزولات في الفطريات الجلدية بنسبة تصل إلى ١٩% في بعض المناطق حول العالم (52)

ومن آليات هذه المقاومة الجدول(3):

زيادة التعبير عن مضخات الطرد المتعدد الأدوية (MDR): أظهرت دراسة أن سلالة الشعروية الحمراء TIMM20092 أظهرت مقاومة للإيتراكونازول بسبب زيادة التعبير عن الجينات TruMDR2 و TruMDR3، اللتين تشفران لمضخات الطرد من عائلة ABC. عند حذف TruMDR2، تم القضاء على مقاومة الإيتراكونازول في هذه السلالة، مما يشير إلى دورها الرئيسي في مقاومة الإيتراكونازول. (53)

تنشيط TruMDR3 باستخدام milbemycin oxime أعاد حساسية الفطر للأزولات وبشكل أخص الفوروكونازول، مما يشير إلى إمكانية استخدام مثبطات هذه الناقلات كعلاج مساعد. (51)

تكوين الأغشية الحيوية (نظرية Biofilms): تتمتع الفطريات الجلدية بقدرة على تشكيل أغشية حيوية، وهي مجموعات من الخلايا الفطرية محاطة بمصفوفة خارجية، مما يقلل من اختراق الأدوية ويزيد من مقاومة الإيتراكونازول. تساهم هذه الأغشية في تحمل الأدوية وتزيد من صعوبة العلاج. (54)

الآليتان السابقتان مضخة الطرد و تكوين الأغشية الحيوية (نظرية biofilms) تعد أهم وأكبر مسبب لمقاومة الأدوية المضادة للفطور. (55)

الجدول (3) آليات مقاومة مضادات الفطور (55)

الآلية	تأثيراتها	أمثلة
آلية المضخة	اضطراب النواقل الغشائية مما ينقص تراكم المادة السامة داخل الفطور	مقاومة الشعروية الحمراء للأزولات والتيربينافين
	اضطراب البروتينات الغشائية	-
آلية زيادة التعبير عن الجينات المرتبطة بالATP	زيادة المقاومة لمضادات الفطور ولدفاعات الثوي	-
	طفرة أو فرط تعبير في الجين المستهدف يقلل من تأثير مضادات الفطور عليه	مقاومة الفطور للأزولات

آلية تشكيل طبقة حماية Biofilm	زيادة المقاومة لمضادات الفطور ولدفاعات الثوي	مقاومة الشعروية الحمراء للأزولات
----------------------------------	---	----------------------------------

يبين الجدول (4) الصعوبات والتحديات في علاج الفطور .

الجدول (4) صعوبات علاج الفطور (55)

مقاومة الفطور الجلدية	المضخة أو تعديل الهدف
العدد المحدود من مضادات الفطور	خيارات علاجية أقل
الانتشار العالي للفطور	وجود العديد من الأنواع
مدة العلاج الطويلة	العلاج قد يستغرق أشهر مما يسبب التكلفة المادية والزمن الطويل
التأثيرات الجانبية لمضادات الفطور	تعتبر الموضعية أفضل تحملاً
النكس	قد تحدث عودة الإصابة بعد الشفاء التام
انتشار الفطور المرتبطة بالحيوانات	تعتبر الأكثر انتشاراً
فيزيولوجية الفطور قريبة من البشر	صعوبة تطوير علاجات جديدة
التشخيص الخاطئ	التشابه مع آفات أخرى
قلة الدراسات عند البشر	تعتبر مهمة لدراسة التأثير الفيزيولوجي
عدم توافر اللقاحات عند البشر	لا يوجد لقاحات فطور سوى لبعض الحيوانات

يجب مراعاة التوقف عن إضافة الستيرويديدات الموضعية إلى مضادات الفطور الموضعية حيث بالرغم من أن الستيرويديدات تخفف الالتهاب وتحسن الأعراض سريعاً لكن أيضاً يوجد مخاطر لاستخدامها مثل تثبيط للمناعة مما يعزز نمو الفطريات بالإضافة لانتشار العدوى بشكل أوسع وزيادة المقاومة على الأدوية المضادة للفطريات. (56)

يجب الأخذ بالحسبان مرضى السماك ومرضى اضطرابات التقرن الأخرى حيث تكون الخطورة الأعلى لحدوث مقاومة من الشعروية الحمراء على التيربينافين وذلك عبر آليتين الأولى طفرات نقطية في جين سكوالين ايبوكسيداز (SQLE) والثانية وجود نسخ متعددة من جين SaLA (الذي يرمز salicylate 1-monooxygenase) ضمن سلالات الشعروية الحمراء .

الآليتان السابقتان بالإضافة لوجود السماك الخلقي الذي يساهم بزيادة قابلية المريض للإنتان الفطري والعلاجات المتكررة بالتيربينافين الموضعي والجهازي ساعدت جميعها في تطوير المقاومة على التيربينافين.(57)

مقاومة الفطرات الجلدية للأدوية المضادة للفطور ارتفعت بشكل ملحوظ نتيجة لزيادة عدد الأشخاص الذين يعانون من ضعف في الجهاز المناعي . المرضى مضعفي المناعة الذين يتلقون علاجاً وقائياً مطولاً بمضادات الفطريات يسهمون في ظهور سلالات مقاومة من الفطرات الجلدية.(52)
من وسائل الحد من هذه المقاومة استخدام العلاج المركب، الذي يعزز فعالية الأدوية ويوسع نطاق تأثيرها.(58)

الاستراتيجيات والخطوات المستقبلية لحل مشكلات علاج الفطريات الجلدية:
يجب التركيز على بعض الاستراتيجيات مثل تعديل الأدوية التقليدية، وتطوير تركيبات حديثة لعوامل مضادة للفطريات، وتركيبات دوائية تجمع بين أكثر من مضاد فطري لتحقيق تأثير تآزري ضد الفطريات الجلدية.
يُركز الآن على العلاج بالضوء الديناميكي والليزر لعلاج التهابات الفطريات الجلدية، ولا يزال هذا النوع من العلاج بحاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد الجرعة الفعالة المثلى ومدة العلاج المناسبة. كما تُعتبر المصادر الطبيعية فرعاً واعداً لاكتشاف عوامل مضادة للفطريات جديدة من خلال تحضير مركبات حديثة ذات آليات دوائية جديدة.(55)

الوقاية:

الفطريات يمكن أن تبقى على الملابس الداخلية، حتى بعد الغسيل التقليدي، مما يساهم في استمرار العدوى والتكرار. يشير الباحثون إلى أن الملابس الضاغطة والاصطناعية قد تحتفظ بالرطوبة وتوفر بيئة مناسبة لنمو الفطريات، مما يؤدي إلى صعوبة العلاج والانتكاسات المتكررة.
التوصيات الوقائية:

ارتداء ملابس داخلية فضفاضة ومصنوعة من الألياف الطبيعية مثل القطن.
تغيير الملابس الداخلية بانتظام، خاصة بعد التعرق.
غسل الملابس الداخلية بالماء الساخن وتجفيفها جيداً.
تجنب ارتداء الملابس الضاغطة أو الاصطناعية لفترات طويلة.(59)

الفصل الثاني

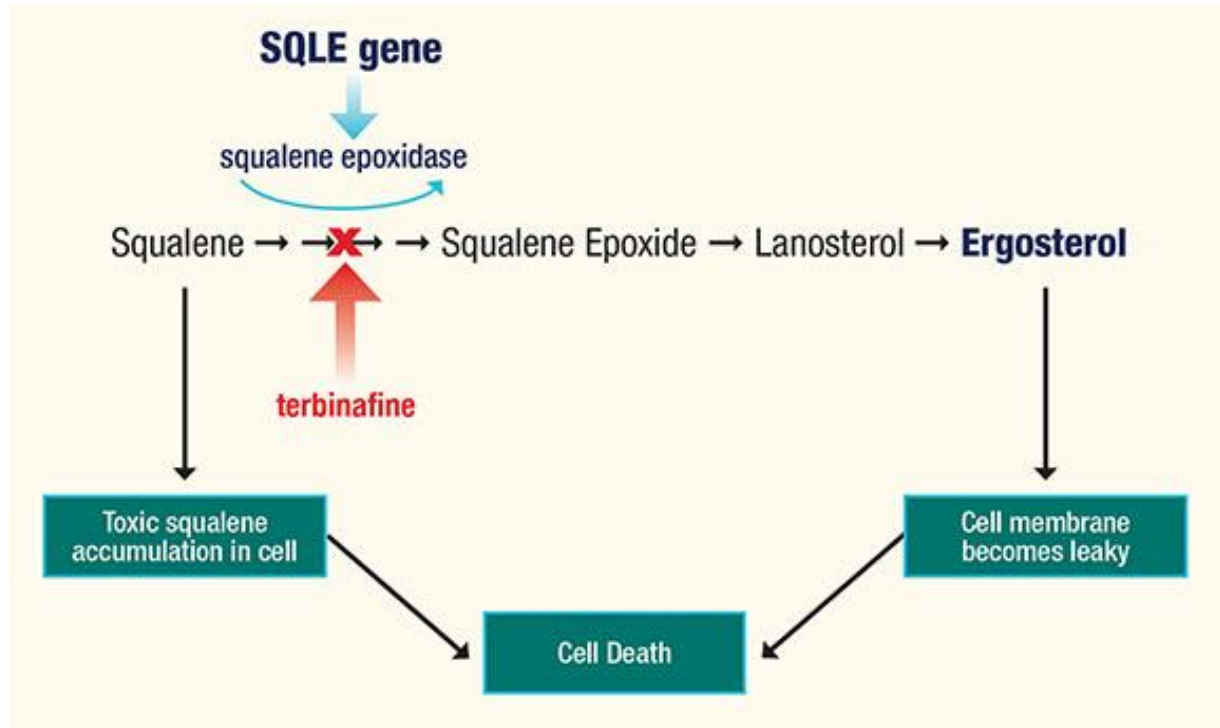
التيربينافين Terbinafine

أولاً: مقدمة Introduction:

أصبح التيربينافين Terbinafine متاحاً لأول مرة في أوروبا في عام ١٩٩١ وفي الولايات المتحدة في عام ١٩٩٦. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) Food and Drug Administration على تصنيع أقراص لاميسيل Lamisil (تيربينافين هيدروكلوريد (terbinafine hydrochloride)). في عام ٢٠٠٧ أعلنت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية أن التيربينافين آمن للاستخدام من قبل الأطفال الذين تبلغ أعمارهم أربع سنوات فأكثر. (60)

ثانياً: آلية العمل Mechanism:

تعتبر آلية التيربينافين مثل غيره من الأليل أمينات allylamines، حيث يثبط صنع الإرغوستيرول ergosterol عن طريق تثبيط السكوالين إيبوكسيداز squalene epoxidase، وهو إنزيم يحفز تحويل السكوالين squalene إلى لانوستيرول lanosterol (الشكل 31). في الفطريات يتحول اللانوستيرول إلى إرغوستيرول ergosterol؛ بينما في البشر يتحول اللانوستيرول إلى كولسترول cholesterol. ومع ذلك هناك اختلاف كافٍ في هذا الإنزيم بين الفطريات والبشر بحيث يرتبط التيربينافين بشكل تفضيلي بالسكوالين إيبوكسيداز الفطري، مما يجعله انتقائياً لتثبيط إنتاج الإرغوستيرول في الفطريات دون التأثير بشكل كبير على إنتاج الكوليسترول في الثدييات. يُعتقد أن هذا يعطل صنع غشاء الخلية الفطرية بشكل قاتل للفطور. يعتبر التيربينافين محبباً للدمس وويميل إلى التراكم في الشعر والجلد والأظافر والخلايا الدهنية. يؤدي هذا التراكم إلى مستويات علاجية من التيربينافين حتى بعد 80 يوماً من العلاج لمدة أسبوع بجرعة 250 ملغ / يوم. تم اقتراح جداول جرعات مختلفة مثل 500 ملغ/يوم لمدة أسبوع أو 250 ملغ/يوم لمدة أسبوعين تليها فترة خالية من الأدوية لمدة أسبوعين أو ثلاثة أسابيع، بإجمالي 3 أشهر من العلاج بما في ذلك فترات خالية من الأدوية. ويبدو أن جداول الجرعات المتقطعة هذه فعالة مثل الأنظمة المستمرة. (61)



الشكل (31) آلية عمل التيربينافين(61)

ثالثاً: الاستخدامات الطبية Medical Uses:

يُعد التيربينافين فعالاً بشكل أساسي على فطور molds .
يُستخدم التيربينافين موضعياً على شكل كريم أو مسحوق لعلاج التهابات الجلد السطحية مثل سعفة الأريية، وسعفة القدم، وأنواع أخرى من سعفة الجسد.

غالباً ما يتم وصف الأقراص عن طريق الفم لعلاج فطار الأظافر الذي عادةً ما يكون ناجماً عن الفطارات الجلدية أو بعض أنواع المبيضات. يوجد فطار الأظافر عميقاً تحت الظفر، ولذلك يحتاج علاجاً جهازياً حيث لا تتمكن العلاجات الموضعية من اختراق الظفر بكميات كافية. قد تسبب الأقراص الفموية في حالات نادرة سمية كبدية، لذلك يتم تحذير المرضى وقد تتم مراقبتهم باختبارات وظائف الكبد.

قد يسبب التيربينافين الذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة. ينبغي للأشخاص المصابين بالذئبة الحمامية مناقشة المخاطر المحتملة مع طبيبهم أولاً قبل البدء بالعلاج.(62)

رابعاً: التأثيرات الجانبية Side Effects:

تم الإبلاغ عن العديد من الآثار الجانبية لهيدروكلوريد التيربينافين الفموي، ربما بسبب انتشاره الحيوي واسع النطاق والمدة الطويلة غالباً التي تتطلبها عليها المعالجة المضادة للفطريات (غالباً أطول من شهرين). من التأثيرات الجانبية (63,64):

- **مشاكل الجهاز الهضمي:** الإسهال ، الإمساك ، الغثيان ، آلام البطن ، عسر الهضم ، التهاب المعدة وتغير لون البراز.
- **مشاكل الجهاز العصبي المركزي:** الصداع ، الدوار ، انخفاض مستويات التركيز واضطراب الحس.
- **مشاكل الكبد:** ارتفاع مستويات إنزيمات الكبد ، التهاب الكبد وقصور الكبد.
- **مشاكل الجهاز المناعي:** قلة الكريات الشاملة ، قلة الكريات البيض، قلة اللمفاويات ، قلة الصفائح الدموية ، ندرة المحببات ، قلة العدلات و ردود الفعل المناعية الذاتية مثل الذئبة الحمامية.
- **مشاكل نفسية:** الاكتئاب ، القلق والأرق.
- **المشاكل الحسية:** فقدان كامل للتذوق ، انخفاض التذوق ، تشوه التذوق، وغالباً ما ينطوي ذلك على إحساس بطعم معدني، واضطرابات بصرية بما في ذلك عدم وضوح الرؤية ، والرؤية الخضراء والرؤية المزدوجة. في حالات نادرة يكون ضعف التذوق دائماً.
- **مشاكل الجلد:** الطفح الجلدي، الشرى ، تهيج الجلد، الحكة، اليرقان، ومتلازمة ستيفن جونسون.
- **الآثار الجانبية الأخرى:** التعب، تسرع القلب، الحاصة ، آلام العضلات وآلام المفاصل.

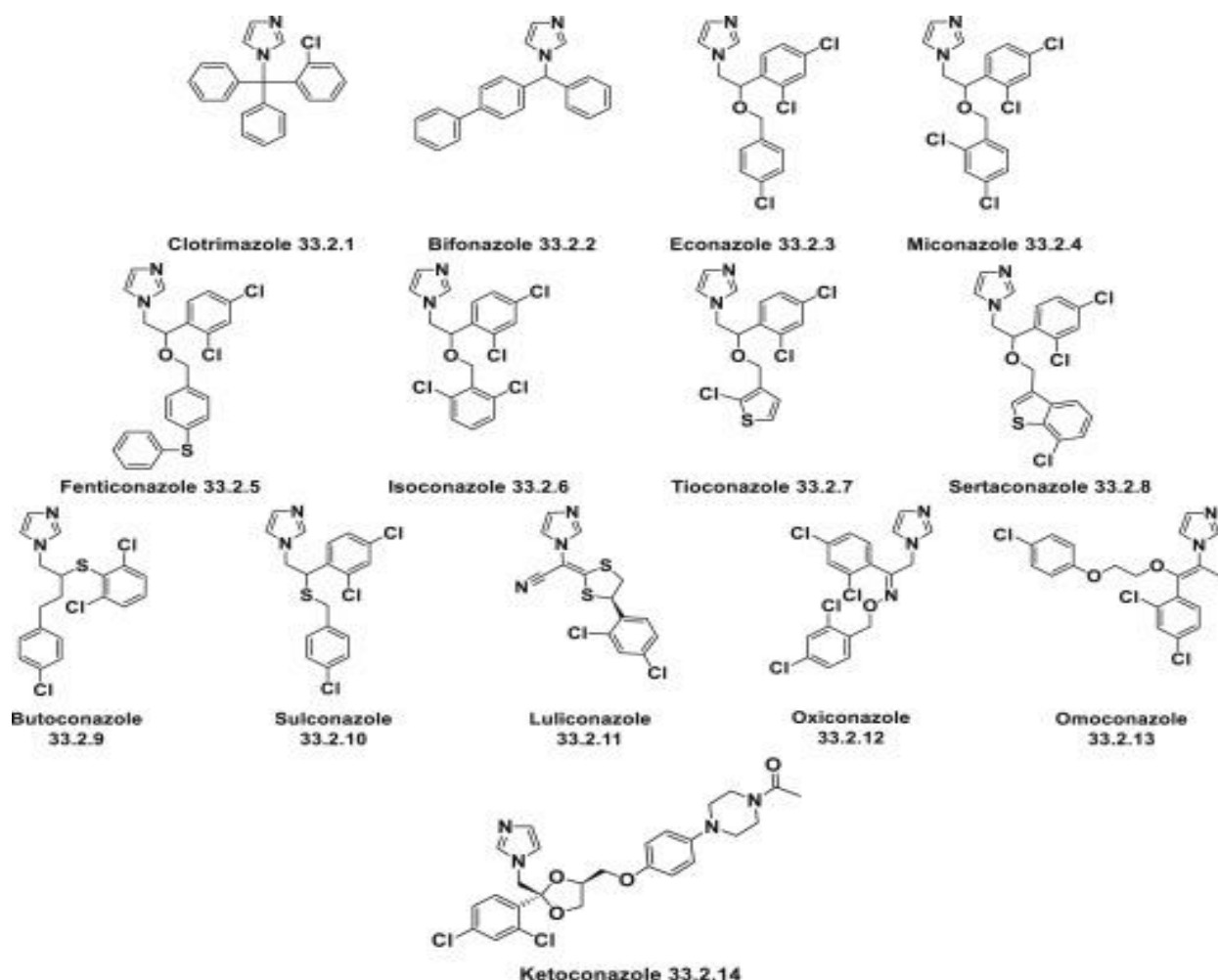
الفصل الثالث

الإيتراكونازول Itraconazole

أولاً: مقدمة Introduction

يعتبر الإيتراكونازول مضاد فطري من عائلة التريازول، ويوقف نمو الفطور عن طريق التأثير على غشاء الخلية أو التأثير على عملية الاستقلاب . تم تسجيل براءة اختراع الإيتراكونازول في عام ١٩٧٨ وتمت الموافقة على استخدامه طبياً في الولايات المتحدة في عام ١٩٩٢ (65) وهو مدرج في قائمة الأدوية الأساسية لمنظمة الصحة العالمية.

يبين (الشكل 32) الأنواع المختلفة للأزولات.

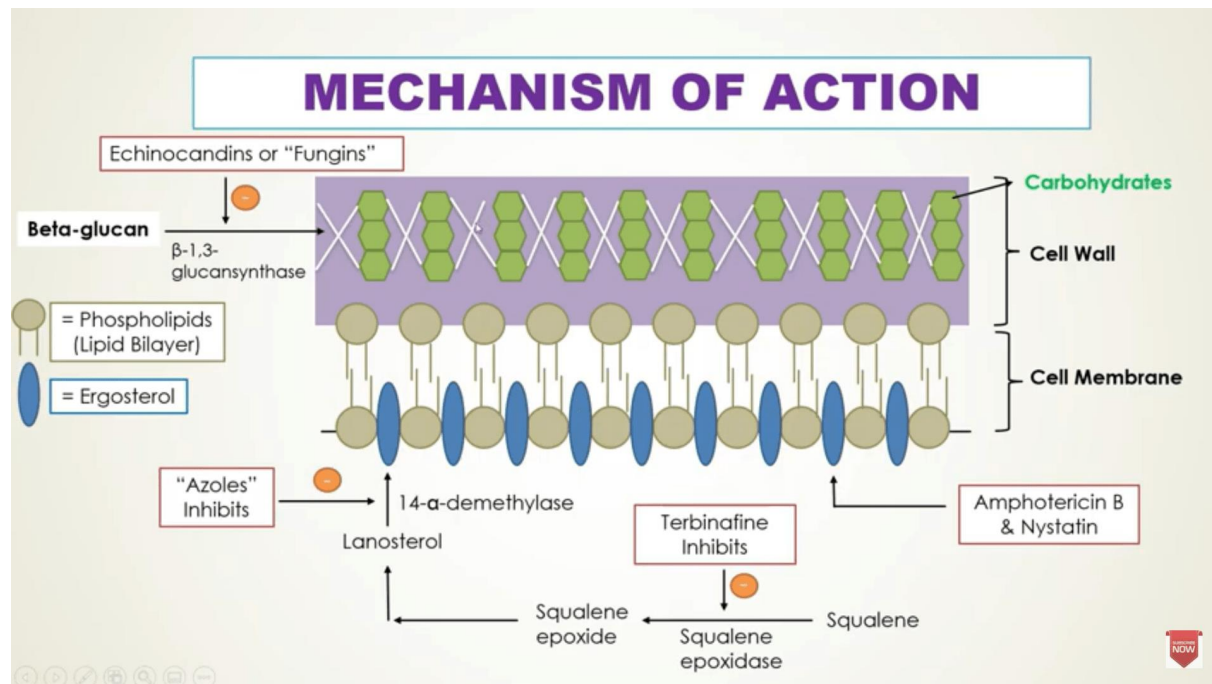


الشكل (32) الأزولات (65)

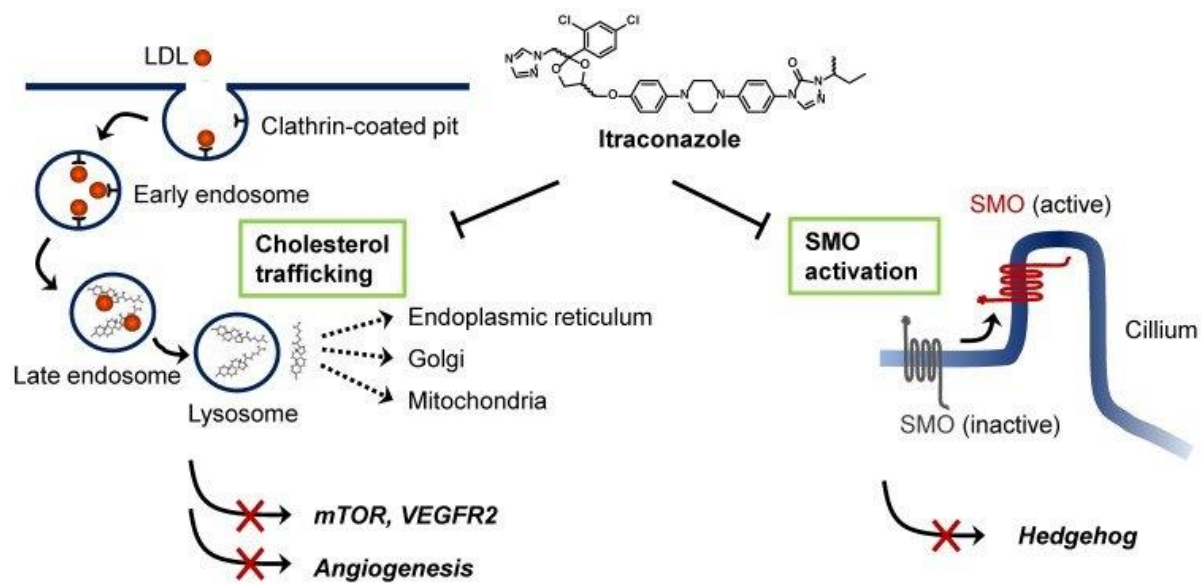
ثانياً: آلية العمل Mechanism of Action

إن آلية عمل الإيتراكونازول هي نفس آلية عمل مضادات الفطريات الأزولية الأخرى؛ فهو يثبط صنع الإرغوستيرول Ergosterol وذلك عن طريق تثبيط إنزيم لانوستيرول ١٤- α ديميثيلاز lanosterol 14 α -demethylase (الشكل 33) ونظراً لقدرته على تثبيط السيتركروم P450 3A4 CC-3 ، فيجب توخي الحذر في تفاعلاته مع الأدوية الأخرى. (66)

يختلف الإيتراكونازول دوائياً عن مضادات الفطور الأزولية الأخرى في أنه الوحيد في هذه الفئة الذي ثبت أنه يثبط أيضاً كل من سبيل إشارات هيدج هوك hedgehog signaling pathway (67,68) وتكوين الأوعية الدموية angiogenesis. (69,70) لا علاقة لهذه الفعالية المميزة بتثبيط إنزيم ألفا ديميثيلاز لانوستيرول ١٤ ، ولا تزال الأهداف الجزيئية الدقيقة المسؤولة عن هذه الفعالية غير محددة. وجدت بعض الدراسات أن النشاط المضاد لتكوين الأوعية الدموية للإيتراكونازول مرتبط بتثبيط عملية إضافة الجليكوزيل glycosylation والفسفرة phosphorylation لمستقبل عامل نمو بطانة الأوعية الدموية ٢ VEGFR2 (71) وتشير الدراسات إلى أن العوامل المحددة لتثبيط سبيل إشارات هيدج هوك hedgehog signaling pathway بواسطة الإيتراكونازول تختلف بشكل ملحوظ عن تلك المرتبطة بالنشاط المضاد لتكوين الأوعية الدموية (72) (الشكل 34)



الشكل (33) آلية عمل الأزولات (66)



الشكل (34) أليات عمل خاصة بالإيتراكونازول (72)

ثالثاً: الاستخدامات الطبية Clinical Uses

يتمتع الإيتراكونازول بطيف أوسع من الفعالية مقارنة بالفلوكونازول fluconazole ولكنه أقل من الطيف الواسع جداً للفوريكونازول voriconazole أو البوساكونازول posaconazole. يعتبر فعالاً بشكل عال ضد فطور الرشاشيات Aspergillus وهو ما يمتاز به عن طيف فعالية الفلوكونازول، كما أنه مرخص للاستخدام في داء الفطار البرعمي blastomycosis ، وداء الشعريات المبوغة sporotrichosis ، وداء النوسجات histoplasmosis ، وفطار الأظافر. يرتبط الإيتراكونازول بالبروتين بنسبة تزيد عن 99% ولا يخترق السائل الدماغي الشوكي تقريباً؛ لذلك لا ينبغي استخدامه لعلاج التهاب السحايا أو غيره من إنتانات الجهاز العصبي المركزي (73). ووفقاً لدليل جونز هوبكنز للاختبارات الجزيئية فإن "اختراق الإيتراكونازول للسائل الدماغي الشوكي ضئيل، ومع ذلك فقد نجح في علاج التهاب السحايا بالمستخفيات cryptococcosis. كما يتم وصفه أيضاً للعدوى الجهازية، مثل داء الرشاشيات aspergillosis ، وداء المبيضات candidiasis ، وداء المستخفيات cryptococcosis عندما تكون الأدوية الأخرى المضادة للفطور غير مستطبة أو غير فعالة (74). يبين (الشكل 35) طيف فعالية الأدوية المضادة الفطور اتجاه الأنواع المختلفة من الفطريات.

تم اكتشاف فعالية الإيتراكونازول كعامل مضاد للسرطان للمرضى المصابين بسرطان الخلايا القاعدية وسرطان الرئة غير صغير الخلايا والورم الأرومي الدبقي وسرطان البروستات (75) حيث في دراسة من المرحلة الثانية شملت رجالاً مصابين بسرطان البروستات المتقدم ارتبطت جرعة عالية من الإيتراكونازول (٦٠٠ مجم / يوم) بتحسّن مستضد البروستات النوعي PSA بشكل كبير وحدث تأخير في تقدم الورم. أظهر الإيتراكونازول أيضاً

زيادة الفعالية في تجربة من المرحلة الثانية على الرجال المصابين بسرطان الرئة غير صغير الخلايا عندما تم دمجه مع عامل العلاج الكيميائي البيميتريكسيد pemetrexed (76-78) كما قامت مراجعة حديثة بتقييم استخدامه موضعياً وفموياً بالتزامن مع عوامل العلاج الكيميائي الأخرى لسرطانات الخلايا القاعدية مع نقائل التي لا يمكن علاجها جراحياً. (79)

Spectrum of activity for systemic antifungal agents										
	AMB	5FC	FLU	ITR	VOR	POS	ISA	CAS	MICA	ANI
<i>Candida albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida glabrata</i>	++	++	+	+	++	++	++	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida krusei</i>	++	+	-	+	++	++	++	++	++	++
<i>Candida lusitanae</i>	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	-	-	+	++	++	++	+	+	+
<i>Cryptococcus neoformans</i>	++	++	++	++	++	++	++	-	-	-
Mucorales	++	-	-	-	-	++	++	-	-	-
<i>Fusarium spp</i>	+	-	-	+	++	++	++	-	-	-
<i>Scedosporium spp</i>	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	-	+	++	++	++	++	-	-	-
<i>Coccidioides immitis</i>	++	-	++	++	++	++	++	-	-	-
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	-	+	++	++	++	++	-	-	-

Abbreviations: 5FC, flucytosine; AMB, amphotericin B; ANI, anidulafungin; CAS, caspofungin; FLU, fluconazole; ISA, isavuconazole; ITR, itraconazole; MICA, micafungin; POS, posaconazole; VOR, voriconazole.

الشكل (35) فعالية مضادات الفطور (73)

رابعاً: التأثيرات الجانبية Side Effects

يعتبر الإيتراكونازول دواء جيد التحمل نسبياً (على الرغم من أنه أقل تحملاً من الفلوكونازول fluconazole أو الفوريكونازول voriconazole. تعتبر التأثيرات الجانبية للإيتراكونازول مشابهة للتأثيرات الجانبية لمضادات الفطور الآزولية الأخرى، وتشمل (80):

ارتفاع أنزيم ألانين أمينوترانسفيراز alanine aminotransferase في ٤٪ من الأشخاص الذين يتناولون الإيتراكونازول

الصداع

التعب

ألم البطن
الغثيان والإقياء
فقدان الشهية
قصور الكبد
قصور القلب الاحتقاني

خامساً: التداخلات الدوائية Drugs Interaction

لا ينبغي تناول الأدوية التالية مع الإيتراكونازول (81,82):

أميودارون amiodarone
سيسابريد cisapride
دوفيتيليد dofetilide
الكحول alcohol
بيموزيد pimozide
كينيدين quinidine
لوراسيدون lurasidone
لوفاستاتين lovastatin أو سيمفاستاتين simvastatin
ميدازولام midazolam أو تريازولام triazolam
أدوية الإرغوت ergot مثل (ديهيدروإرغوتامين dihydroergotamine ، إرغومتريين ergometrine ،
الإرغوتامين ergotamine ، ميثيل إرجونوفين methylergonovine)

سادساً: الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

يمكن للإيتراكونازول أن يشبط البروتين السكري ب-P-glycoprotein ، وفي مستحضرات
الإيتراكونازول التقليدية يمكن أن تختلف مستويات المصل بشكل كبير بين المرضى، مما يؤدي غالباً إلى تركيزات
مصلية أقل من الهدف العلاجي لذلك يُنصح المرضى عادة بتناول الإيتراكونازول بعد وجبة دسمة وليس قبل
الطعام. (83,84)

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية مستقبلية عشوائية مقارنة غير معماة.

مجموعة الدراسة:

المرضى المصابون بالسعفة الأريية المراجعون لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية والمحققون لمعايير الدخول إلى الدراسة

مكان الدراسة:

قسم الأمراض الجلدية والزهرية-جامعة دمشق

الفترة الزمنية:

تمتدّ هذه الدراسة على مدى عام 2024.

أهداف الدراسة:

- تقييم فعالية مشاركة التيربينافين الفموي مع الإيتراكونازول في علاج السعفة الأريية.
- تحديد ومقارنة الآثار الجانبية الناجمة عن كلا العلاجين.

معايير الاشتغال في الدراسة:

- ✓ المرضى من كلا الجنسين ممن لديهم سعفة أريية مشخصة سريرياً مع ايجابية الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- ✗ المرضى الذين لا يستطيعون المتابعة.
- ✗ المرضى الذين لديهم سعفة أظافر مرافقة.
- ✗ المرضى الذين استخدموا مضادات فطور جهازية أو ستيروئيدات خلال آخر ٤ أسابيع.
- ✗ الحوامل والمرضعات.
- ✗ المرضى المصابون بأمراض جهازية مرافقة (أمراض كبدية، قصور قلب احتقاني، قصور كلوي).

خطة البحث:

- في الزيارة الأولى وضع تشخيص السعفة الأريية من خلال الفحص السريري مع إيجابية الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH.
- التأكد من توفر شروط الدراسة وغياب شروط الاستبعاد عن طريق أخذ قصة سريرية مفصلة.
- إطلاع المريض على الدراسة ثم أخذ الموافقة المستنيرة.

تقسيم المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى (٣٠ مريض) وتشمل المرضى ذوي العدد الفردي، تم علاجهم بالتيربينافين ٢٥٠ مغ فموي مرة يومياً وذلك لمدة ٣ أسابيع بالإضافة إلى كريم مضاد فطري موضعي.

- المجموعة الثانية (٣٠ مريض) وتشمل المرضى ذوي العدد الزوجي، تم علاجهم في اليوم ذاته بالتيربينافين ٢٥٠ مغ فموي مرة يومياً مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ فموي (يؤخذ بعد الطعام) مرة يومياً وذلك لمدة ٣ أسابيع بالإضافة إلى كريم مضاد فطري موضعي (تم أخذ التيربينافين في وقت مختلف عن الإيتراكونازول في اليوم ذاته).
- متابعة المرضى بالأسابيع ٠ ، ٣ ، ٦
- تقييم الشفاء السريري والمخبري وسؤال المريض عن الآثار الجانبية.
- الشفاء السريري يتحدد بزوال الأعراض وعلامات الخمج الفطري (اختفاء الحمى والوسوف، الحكّة غائبة او خفيفة).
- الشفاء المخبري يتحدد بسلبية الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH.

متابعة المرضى:

- المراجعة(0): تشخيص السعفة الأريية سريرياً مع إجراء الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH وتسجيل معلومات المريض مع أخذ الصور الفوتوغرافية والبدء بالعلاج.
- المراجعة(1): بعد 3 أسابيع من بدء العلاج، تقييم شفاء الآفات السريري والمخبري وتقييم حدوث أي تأثيرات جانبية.
- المراجعة(2): بعد 6 اسابيع من بدء العلاج، تقييم النكس سريرياً (ظهور آفات جديدة عند مرضى تم شفائهم بشكل تام في الأسبوع الثالث من بدء العلاج) ومخبرياً (بإيجابية الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH).

الفصل الثاني

الدراسة الإحصائية

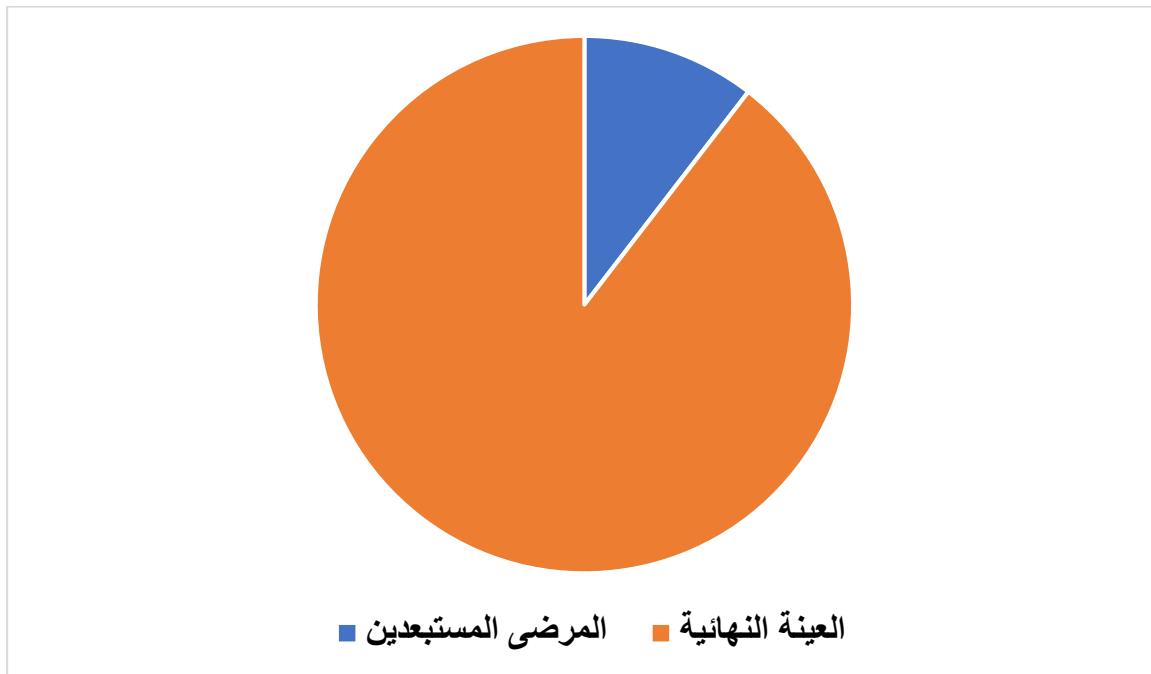
التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بواسطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

النتائج الإحصائية:

1- العينة:

شملت العينة الأولية ٦٧ مريضاً، ممن حققوا معايير الدخول تم توزيعهم بشكل عشوائي رقمي (الأرقام الفردية للمجموعة الأولى والأرقام الزوجية للمجموعة الثانية) منعاً للانحياز، انسحب ٤ مرضى من المجموعة الأولى و ٣ مرضى من المجموعة الثانية وتم استبعاد بياناتهم من الدراسة لتصبح العينة النهائية ٦٠ مريضاً أكملوا المرحلة العلاجية للدراسة، موزعين على مجموعتي العلاج.



المخطط البياني (1) العينة

2- توزع المرضى حسب الجنس:

شملت العينة ٣٣ ذكراً بنسبة ٥٥٪، و ٢٧ أنثى بنسبة ٤٥٪، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة التيربينافين:** شملت ١٧ ذكراً بنسبة ٥٦,٧٪ و ١٣ أنثى بنسبة ٤٣,٣٪

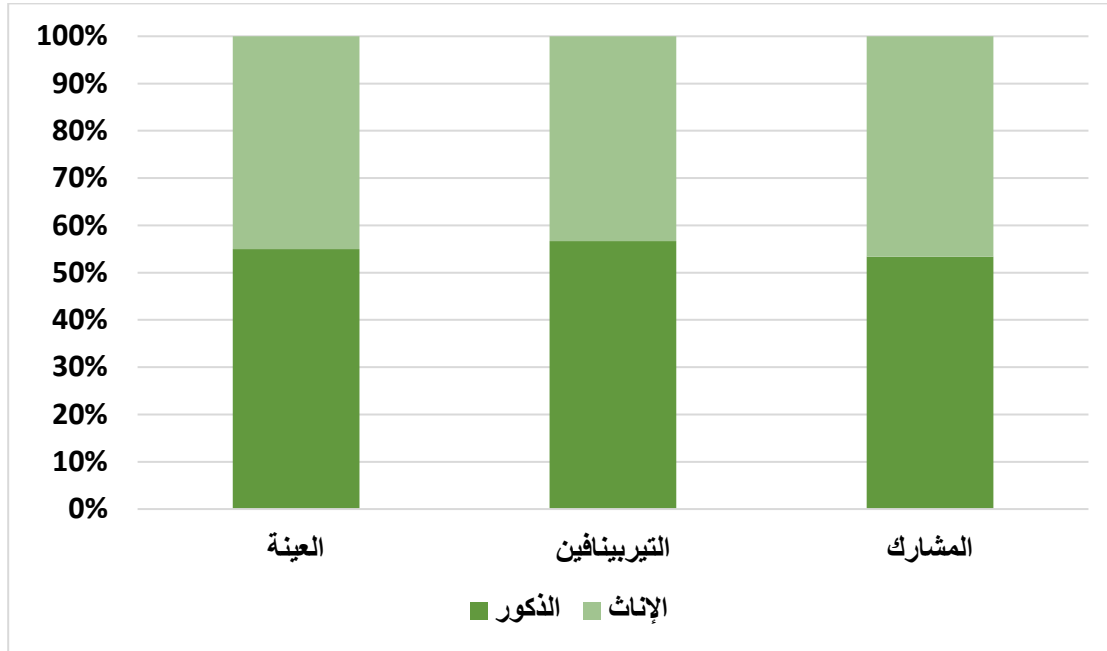
▪ **مجموعة العلاج المشترك:** شملت ١٦ ذكراً بنسبة ٥٣,٣٪ و ١٤ أنثى بنسبة ٤٦,٧٪

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.224$ وقيمة $P \text{ Value}= 0.391$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب الجنس

يبين الجدول (5) توزيع المرضى حسب الجنس مع النسب المئوية، يتضح من الجدول أن أغلب المرضى كانوا ذكوراً وكما يمكن رؤية التوزيع حسب الجنس في المخطط (2)

الجدول (5) توزيع المرضى حسب الجنس

العينة	التيربينافين	العلاج المشترك	
الذكور	33 (55%)	17 (56.7%)	16 (53.3%)
الإناث	27 (45%)	13 (43.3%)	14 (46.7%)
X^2	1.224		
P Value	0.391		



المخطط البياني (2) توزيع المرضى حسب الجنس

3- توزيع المرضى حسب العمر:

كان متوسط العمر في دراستنا ٣٢,٦٢ سنة، والانحراف المعياري ٧,١٣، وتراوحت القيم بين ١٨ - ٤٧ سنة، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

■ **مجموعة التيربينافين:** كان متوسط العمر ٣٠,٤١ سنة، والانحراف المعياري ٦,٢٥، وتراوحت القيم بين ١٩ - ٤٧ سنة

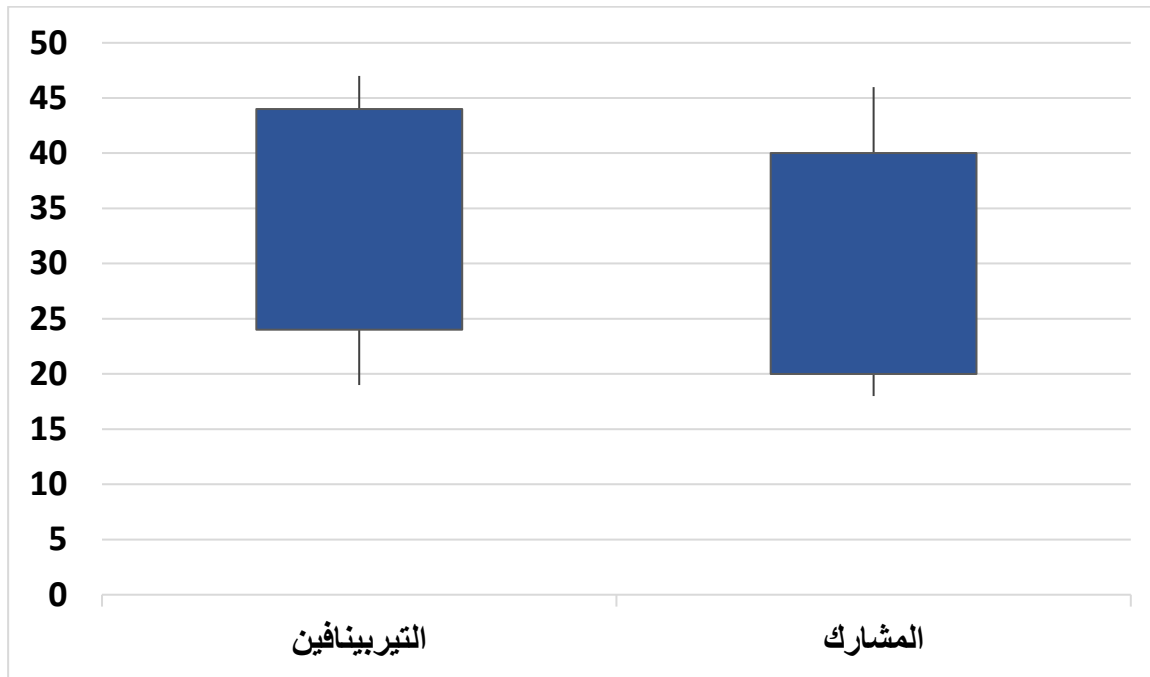
■ **مجموعة العلاج المشترك:** كان متوسط العمر ٣٤,٨٣ سنة، والانحراف المعياري ٨,١١، وتراوحت القيم بين ١٨ - ٤٦ سنة

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة $T=1.665$ وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.127$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب العمر.

يبين الجدول (6) توزيع المرضى حسب العمر، كما يمكن رؤية التوزيع حسب العمر في المخطط (3)

الجدول (6) توزيع المرضى حسب العمر

العلاج المشترك	التيربينافين	
30	30	N
34.83	30.41	Mean
8.11	6.25	Standard Deviation
18 - 46	19 - 47	Range
1.665		Student-T Test
0.127		P Value



المخطط البياني (3) توزيع المرضى حسب العمر

4- توزيع العينة حسب مدة الإصابة:

كان متوسط مدة الإصابة يساوي ١٢,٦٢ أسبوع والانحراف المعياري ٤,٣١، وتراوحت القيم بين ٣ - ٦٧ أسبوع، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

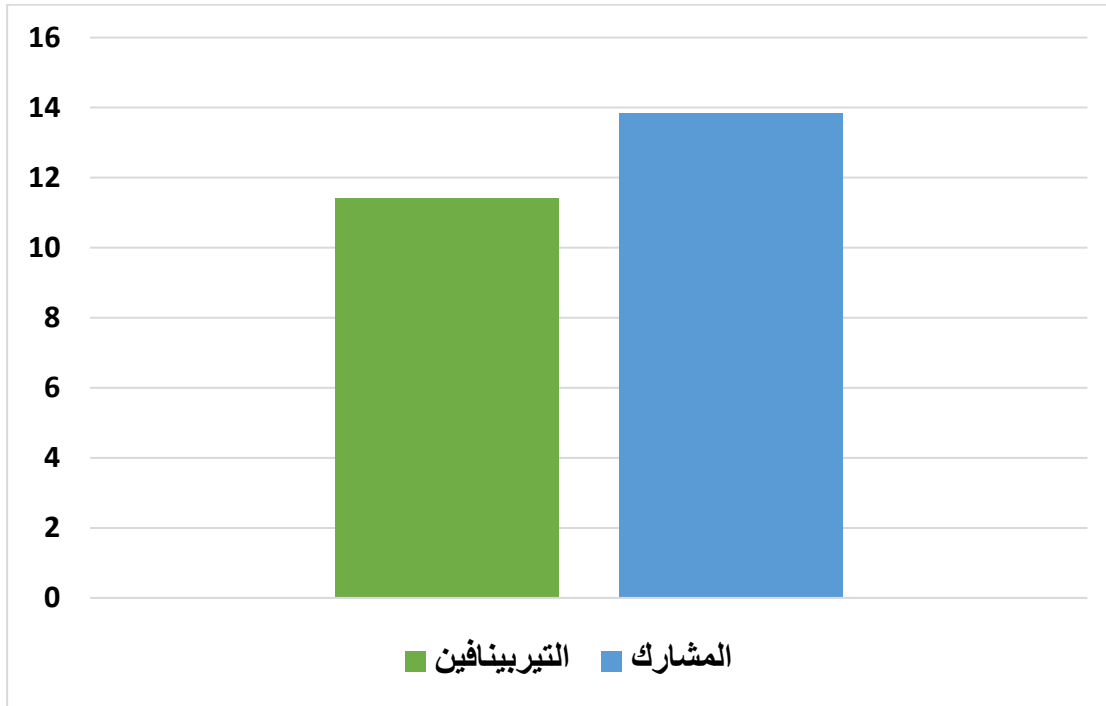
- **مجموعة التيربينافين:** كان متوسط مدة الإصابة ١١,٤١ أسبوع، والانحراف المعياري ٣,٢٧، وتراوحت القيم بين ٣ - ٦٦ أسبوع
- **مجموعة العلاج المشترك:** كان متوسط مدة الإصابة ١٣,٨٣ أسبوع، والانحراف المعياري ٥,١٩، وتراوحت القيم بين ٤ - ٦٧ أسبوع

عند إجراء اختبار Independent Student-T test كانت قيمة $T=1.228$ وكانت قيمة $P \text{ Value} = 0.853$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب مدة الإصابة

يبين الجدول (7) توزيع المرضى حسب مدة الإصابة، كما يمكن رؤية التوزيع حسب مدة الإصابة في المخطط (4)

الجدول (7) توزيع المرضى حسب مدة الإصابة

العلاج المشترك	التيربينافين	
30	30	N
13.83	11.41	Mean
5.19	3.27	Standard Deviation
4-67	3-66	Range
1.228		Student-T Test
0.853		P Value



المخطط البياني (4) توزيع المرضى حسب مدة الإصابة

5- توزيع المرضى حسب القصة العائلية:

كانت القصة العائلية موجودة عند ٣١ مريضاً بنسبة ٥١,٧٪، وكان التوزيع حسب المجموعات كالتالي:

▪ **مجموعة التيربينافين:** كانت القصة العائلية موجودة عند ١٥ مريضاً بنسبة ٥٠٪

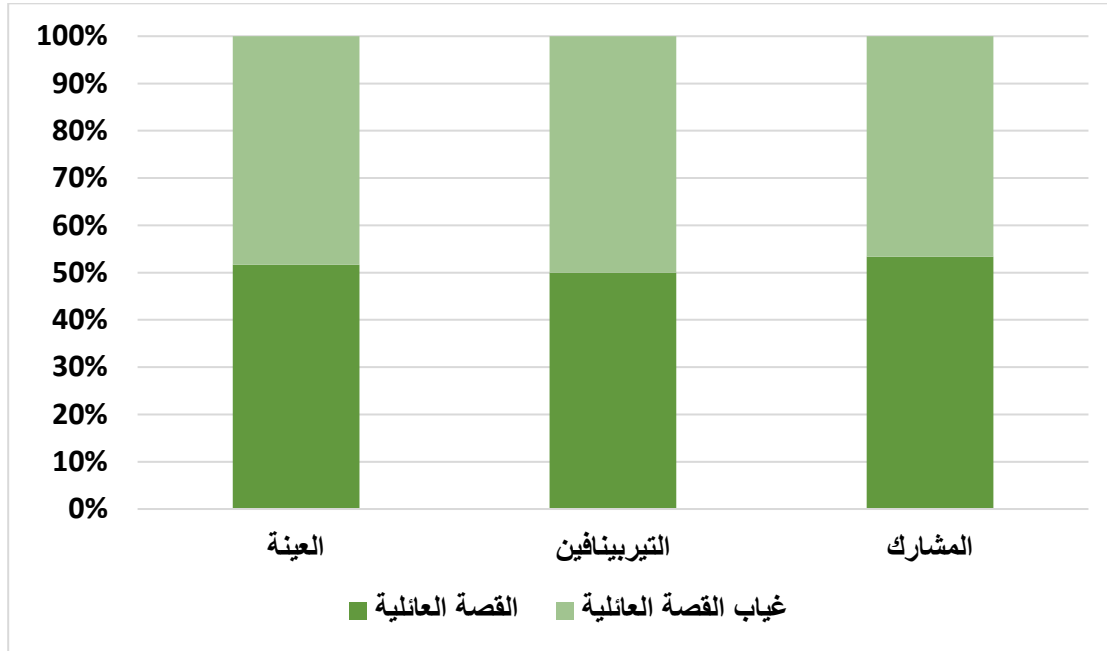
▪ **مجموعة العلاج المشترك:** كانت القصة العائلية موجودة عند ١٦ مريضاً بنسبة ٥٣,٣٪

عند إجراء اختبار مربع كاي كانت قيمة $X^2=1.762$ وقيمة $P \text{ Value}= 0.481$ وبالتالي لا يوجد فرق هام إحصائياً في توزيع العينة حسب القصة العائلية

يبين الجدول (8) توزيع المرضى حسب القصة العائلية، كما يمكن رؤية التوزيع حسب القصة العائلية في المخطط (5)

الجدول (8) توزيع المرضى حسب القصة العائلية

العينة	التيربينافين	العلاج المشترك	
31 (51.7%)	15 (50%)	16 (53.3%)	القصة العائلية موجودة
29 (48.3%)	15 (50%)	14 (46.7%)	غياب القصة العائلية
1.762			X^2
0.481			P Value



المخطط البياني (5) توزيع المرضى حسب القصة العائلية

6- الشفاء التام:

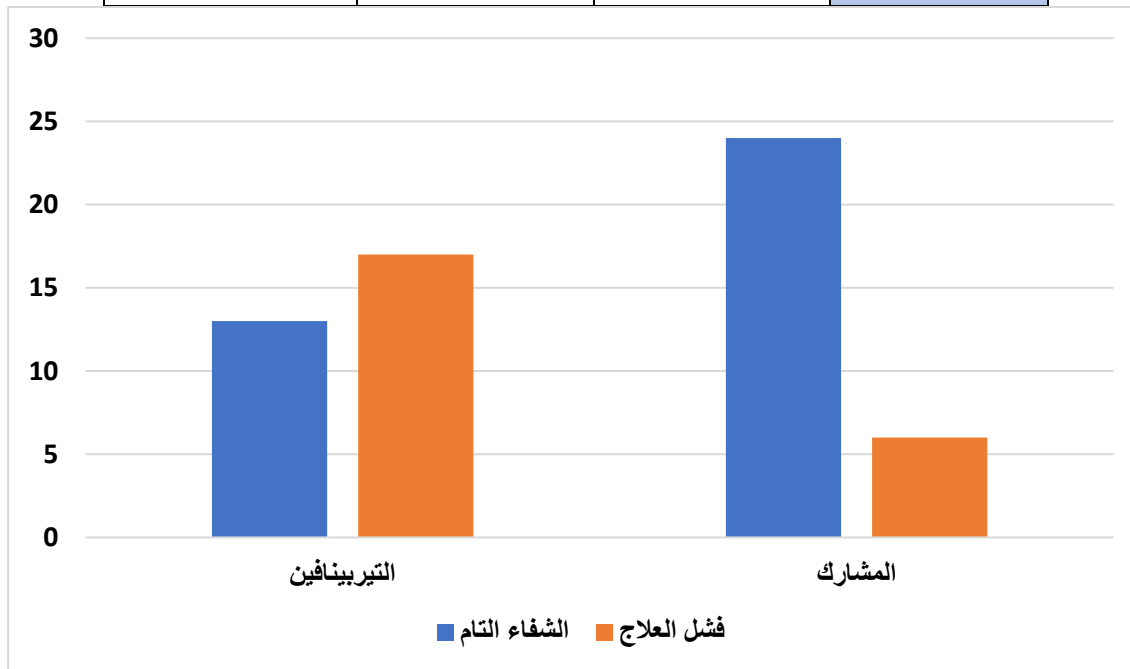
- **مجموعة التيربينافين:** حدث الشفاء التام عند ١٣ مريضاً بنسبة ٤٣,٣٪، وفشل العلاج عند ١٧ مريضاً بنسبة ٥٦,٧٪
- **مجموعة العلاج المشترك:** حدث الشفاء التام عند ٢٤ مريضاً بنسبة ٨٠٪، وفشل العلاج عند ٦ مرضى بنسبة ٢٠٪

عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين كانت مجموعة العلاج المشترك أكثر فعالية، وعند إجراء اختبار Chi-Squared لمقارنة الشفاء التام بين المجموعتين كانت قيمة $P \text{ Value} = 0.001$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في فعالية العلاج بين المجموعتين لصالح العلاج المشترك (الإيتراكونازول مع التيربينافين الفموي).

يبين الجدول (9) نسب الشفاء التام ، كما يمكن رؤية نسب الشفاء التام في المخطط (6)

الجدول (9) الشفاء التام

P Value	العلاج المشترك	التيربينافين	
0.001	24 (80%)	13 (43.3%)	الشفاء التام
	6 (20%)	17 (56.7%)	فشل العلاج



المخطط البياني (6) الشفاء التام

7- العوامل المؤثرة بنجاح العلاج:

يوضح الجدول (10) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج، ولم نلاحظ وجود عوامل هامة مؤثرة بمعدل نجاح العلاج.

الجدول (10) العوامل المؤثرة بنجاح العلاج

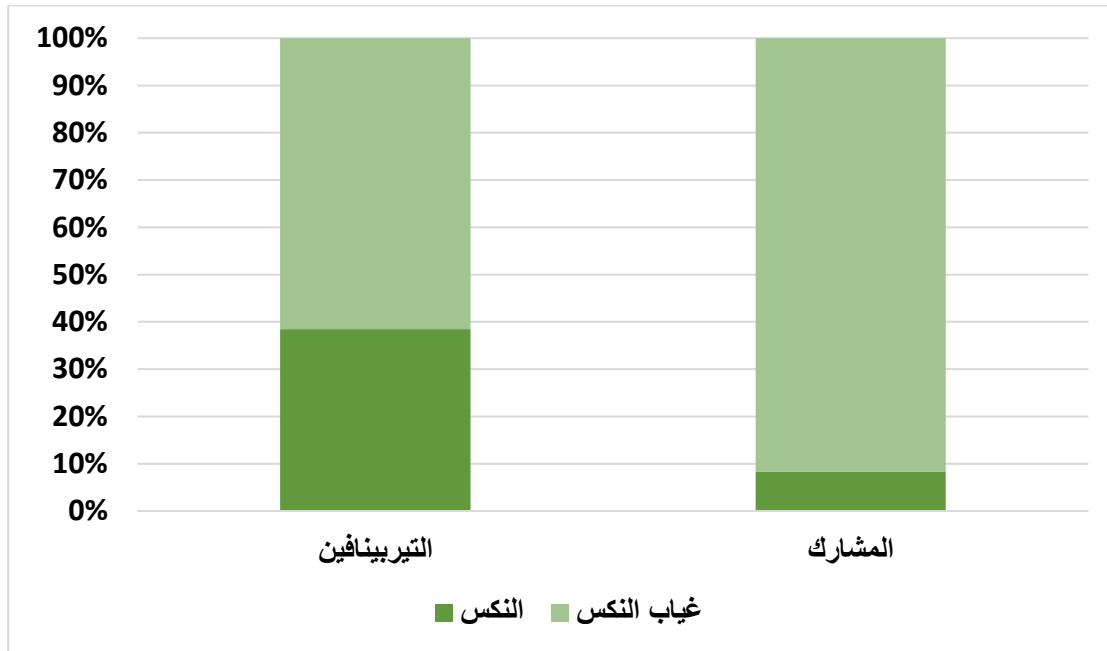
المتغير	Odds Ratio (OR)	Confidence Interval 95% (CI-95%)	Relative Risk (RR)	Z Score	Probability Value (P Value)
العمر	1.23	[0.927 , 3.321]	0.821	0.216	0.516
الجنس	1.65	[0.479 , 3.981]	1.31	0.842	0.128
مدة الإصابة	1.17	[0.544 , 2.727]	1.19	0.318	0.331
القصة العائلية	1.82	[1.222 , 2.531]	1.32	0.917	0.918

8- النكس:

- **مجموعة التيربينافين:** حدث النكس عند ٥ مرضى من أصل ١٣ مريض شفاء تام بنسبة ٣٨,٥%.
 - **مجموعة العلاج المشارك:** حدث النكس عند مريضين من أصل ٢٤ مريض شفاء تام بنسبة ٨,٣%.
- عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين كانت مجموعة العلاج المشارك أقل نكساً، وعند إجراء اختبار Chi-Squared كانت قيمة $X^2 = 4.9898$ ، كانت قيمة $P \text{ Value} = 0.0259$ وبالتالي يوجد فرق هام إحصائياً في النكس بين المجموعتين حيث كانت نسبة النكس أعلى في مجموعة التيربينافين.
- يبين الجدول (11) توزع المرضى حسب النكس، كما يمكن رؤية التوزع حسب النكس في المخطط (7)

الجدول (11) توزع المرضى حسب النكس

العلاج المشارك	التيربينافين	
2 (8.3%)	5 (38.5%)	النكس
22 (91.7%)	8 (61.5%)	غياب النكس
4.9898		X^2
0.0259		P Value



المخطط البياني (7) توزيع المرضى حسب النكس

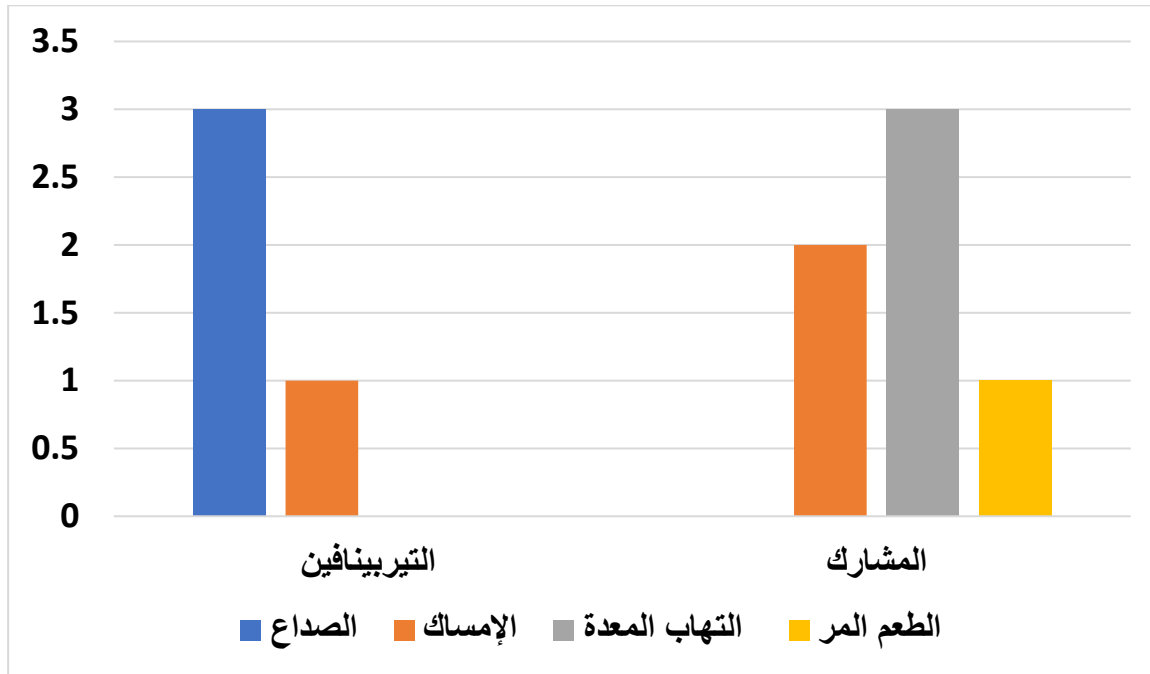
9- التأثيرات الجانبية:

كان توزع التأثيرات الجانبية في المجموعات كالتالي:

- **التيربينافين:** ظهرت التأثيرات الجانبية عند ٤ مرضى بنسبة ١٣,٣٪ وشملت الصداع عند ٣ مرضى بنسبة ١٠٪ والإمساك عند مريض بنسبة ٣,٣٪.
 - **العلاج المشترك:** ظهرت التأثيرات الجانبية عند ٦ مرضى بنسبة ٢٠٪ وشملت الانزعاج الهضمي عند ٣ مرضى بنسبة ١٠٪ والإمساك عند مريضين بنسبة ٦,٧٪ والطعم المر عند مريض بنسبة ٣,٣٪.
- عند مقارنة المجموعتين العلاجيتين كانت قيمة $P \text{ Value} = 0.281 (> 0.05)$ ، وبالتالي لا وجد فرق هام إحصائياً في من حيث التأثيرات الجانبية بين المجموعتين.
- يبين الجدول (12) توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية، كما يمكن رؤية التوزع حسب التأثيرات الجانبية في المخطط (8)

الجدول (12) توزع المرضى حسب التأثيرات الجانبية

التيربينافين	العلاج المشترك	
3 (10%)	0	الصداع
1 (3.3%)	2 (6.7%)	الإمساك
0	3 (10%)	الانزعاج الهضمي
0	1 (3.3%)	الطعم المر
0.281		P Value



المخطط البياني (8) توزيع المرضى حسب التأثيرات الجانبية

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

كان يعتبر التيربينافين الفموي خط أول لعلاج السعفة الأريية مع معدلات شفاء جيدة لحالات الفطار الجلدي التي تستدعي العلاج الجهازى (85,86). حيث أظهرت الدراسات السابقة أن العلاج اليومي بالتيربينافين الفموي (٢٥٠ مغ / يوم) لمدة أسبوع له معدل شفاء سريري وفطري يصل إلى ١٠٠٪ بينما أظهر التيربينافين الفموي بجرعات متقطعة (٢٥٠ مغ مرة واحدة كل ثلاثة أيام) لمدة ٣ أسابيع معدل شفاء بنسبة ٩١,٣٪ في السعفة الأريية (85,86). ومع ذلك كان معدل الشفاء في دراسة حديثة ٤٣٪ فقط بعد أسبوعين من العلاج الفموي اليومي بالتيربينافين بجرعة ٢٥٠ مغ في السعفة الأريية (87)، وفي الدراسة الحالية أظهر العلاج بجرعة ٢٥٠ مغ/يوم لمدة ثلاث أسابيع معدل شفاء بنسبة ٤٣,٣٪. هذا الانخفاض الأخير في الفعالية السريرية في هذه الدراسة يترافق بزيادة الحالات التي يواجهها أطباء الجلدية في الممارسة السريرية اليومية جنباً إلى جنب مع الفشل في الاستجابة للعلاج الفموي بالتيربينافين .

وجدت في الدراسة الحالية أن الجمع بين جرعة ٢٥٠ مغ من التيربينافين و ٢٠٠ مغ من الإيتراكونازول يوميًا له معدل شفاء سريري وفطري أعلى بشكل ملحوظ بنسبة ٨٠٪ بعد ٣ أسابيع مقارنة بالعلاج الأحادي بالتيربينافين. تم توثيق التآزر السريري والمخبري بين التيربينافين والإيتراكونازول جيداً ضد المبيضات البيض *Candida albicans*، والرشاشيات *Aspergillus* ، والعديد من الفطريات الأخرى (88-90). كما وجدت الدراسات أن مزيج التيربينافين ٢٥٠-١٠٠٠ مغ/يوم والإيتراكونازول ٢٠٠-٤٠٠ مغ/يوم لمدة ٢-٧ أشهر يعتبر علاجاً فعالاً في حالات داء الفطار البرعمي المصطبغ *chromoblastomycosis* المقاوم للعلاج (89). ومع

ذلك لم يتم إثبات التآزر المخبري لهذا المزيج في علاج السعفة الأريية أو سعفة الجسد أو الفطارات الجلدية الأخرى. من الناحية النظرية يؤدي تثبيط سكوالين إيبوكسيديز squalene epoxidase بواسطة التيربينافين وتثبيط لانوستيرول ١٤-ديميثيلاز lanosterol 14-demethylase بواسطة الإيتراكونازول إلى تثبيط مزدوج ومنتالي لتخليق إرغوستيرول الفطور الذي يعمل كمنظم حيوي لسيولة الغشاء وسلامة الخلايا الفطرية (91)

في الدراسات السابقة أظهر التيربينافين معدل نكس منخفض للغاية حتى مع أسبوع واحد وعلاج متقطع لسعفة الجسد أو السعفة الأريية (85,86). في هذه الدراسة بعد ٦ أسابيع من المتابعة (أي ٣ أسابيع بعد الانتهاء من العلاج) أظهر العلاج الأحادي بالتيربينافين معدل نكس بنسبة ٣٨,٥% بينما أظهرت دراسة حديثة نكساً مرتفعاً يبلغ ٥٧% بعد أسبوعين من تناول التيربينافين الفموي بجرعة ٢٥٠ مغ / يوم في السعفة الأريية أو سعفة الجسد (87). وجد أن العلاج المركب لديه أدنى معدل نكس عند مقارنته بالعلاج الأحادي. قد يكون سبب النكس عند بعض المرضى هو التاريخ العائلي الإيجابي للإصابة بالفطارات الجلدية النشطة والتي ربما أدت إلى إعادة الإصابة بدلاً من نكس العدوى.

تم استخدام التيربينافين والإيتراكونازول على نطاق واسع لعلاج الفطارات الجلدية وقد وجد أنهما آمنان وجيدا التحمل (92,93). في الدراسة الحالية لوحظت التأثيرات الجانبية في ١٣,٣% في مجموعة التيربينافين و ٢٠% في مجموعة العلاج المشترك. كانت جميع التأثيرات الجانبية خفيفة إلى متوسطة الشدة ولم يتطلب أي منها إيقاف العلاج، وكان الالتزام بالعلاج ممتازاً في جميع المجموعات. وجدت هذه الدراسة أن العلاج المشترك التيربينافين والإيتراكونازول يعتبر آمناً مثل العلاج الأحادي، ويتفق هذا مع دراسة أخرى وجدت أن العلاج المشترك

بين التيربينافين والإيتراكونازول بجرعات (تيربينافين ٢٥٠-١٠٠٠ مغ / يوم وإيتراكونازول ٢٠٠-٤٠٠ مغ/ يوم) لفترة من ٢-٧ أشهر يعتبر خياراً آمناً في مرضى الفطار البرعمي المصطبغ chromoblastomycosis (89)

وبالتالي يعتبر العلاج المشترك جيد التحمل ولا يبدو أنه يسبب آثاراً جانبية كبيرة، وبنفس الوقت يزيد معدل الشفاء بعد ٣ أسابيع من العلاج. يبدو أن الآفاق الجديدة للعلاج المشترك المضاد للفطريات لها مستقبل واعد في العلاج السريع للفطار الجلدي.

من محددات هذه الدراسة حجم العينة الصغير نسبياً، وأنها دراسة وحيدة المركز، ولم يتم عزل نوع الفطر المسبب، ولم يكن من الممكن إجراء اختبار حساسية مضادات الفطريات بسبب عدم توفر المرافق المناسبة، ولم يتم دراسة باقي أنواع السعفات .

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يمكن المقارنة مع دراسة Sharma (31) في مستشفى Chandigarh في الهند عام ٢٠١٩ وشملت ٦٠ مريضاً مصاباً سعفة الوجه وسعفة الجسد والسعفة الأريية.

بروتوكول العلاج:

تم تقسيم المرضى إلى ٣ مجموعات، المجموعة الأولى تلقوا التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مرة يومياً، والمجموعة الثانية تلقوا الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ مرة يومياً، والمجموعة الثالثة تلقوا مشاركة التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ في ذات اليوم وذلك لمدة ٣ أسابيع.

تقييم الشفاء:

تم تقييم الشفاء السريري والمخبري بعد ٣ أسابيع.

الشفاء التام:

الشفاء السريري يتحدد بزوال الأعراض وعلامات الخمج الفطري (اختفاء الحمى والوسوف، الحكة غائبة أو خفيفة).

الشفاء المخبري يتحدد بسلبية الفحص المجهرى المباشر باستخدام KOH

التحسن الجزئي:

تحسن الأفات السريرية (الحمى، الوسوف، الحكة) بنسبة ٢٥-٧٥%

تم متابعة العلاج نفسه لمدة ٣ أسابيع أخرى

فشل العلاج:

عدم حدوث أي تحسن أو تحسن بنسبة أقل من ٢٥%

إعطاء علاج بديل

وجدت هذه الدراسة أن مشاركة التيربينافين الفموي مع الإيتراكونازول أكثر فعالية ونفس أمان المعالجة المفردة دون أي تأثيرات جانبية ملحوظة وهذا ما يتوافق مع دراستنا .

كما يمكن المقارنة مع دراسة Ramesh (33) في مشفى Rajiv Gandhi في الهند عام ٢٠٢١ وشملت ٦٠ مريضاً مصاباً بسعفة الجسد وسعفة الوجه والسعفة الأريية.

بروتوكول العلاج:

تم تقسيم العينة إلى مجموعتين المجموعة الأولى تلقوا التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ في اليوم ذاته، والمجموعة الثانية تلقوا التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مرة يومياً مع الغريزوفولفين ٢٥٠ مغ مرتين يومياً في اليوم ذاته وذلك لمدة ٤ أسابيع.

لم يتم استخدام كريم مضاد فطري موضعي .

لم يتم استبعاد المرضى الذين طبقوا ستيررويد موضعي قبل بدء العلاج.

تقييم الشفاء :

تم تقييم الشفاء السريري فقط دون تقييم الشفاء المخبري

تم تقييم الشفاء التام، التحسن الجزئي، فشل العلاج في نهاية الأسبوع الرابع وفي نهاية الأسبوع الثامن.

- الشفاء التام: حدوث شفاء سريري كامل لجميع الافات.
- التحسن الجزئي: تحسن بنسبة تزيد عن ٥٠% من إجمالي مساحة سطح الجسم المصابة.
- فشل العلاج: زيادة في شدة الافات الجلدية أو عدم حدوث تحسن في الافات بعد مرور ٤ أسابيع من بدء استخدام الأدوية المضادة للفطور أو تحسن بنسبة اقل من ٥٠% من إجمالي مساحة الجسم المصابة

وجدت هذه الدراسة أن مشاركة التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ حققت نتائج أفضل من مشاركة التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مرة يوميا مع الغريزوفولفين ٢٥٠ مغ مرتين يوميا .

ويمكن أيضاً المقارنة مع دراسة Zhang (32) في مستشفى Meizhou في الصين عام ٢٠٢١، وشملت ١٥٢ مريض إصابة جلدية فطرية.

بروتوكول العلاج:

تم تقسيم المرضى إلى ٣ مجموعات، المجموعة الأولى تلقوا التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ يوميا، والمجموعة الثانية تلقوا الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ يوميا، والمجموعة الثالثة تلقوا مشاركة التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ في اليوم ذاته.

تقييم الشفاء :

الشفاء التام: شفاء سريري (غياب الأعراض السريرية) بالإضافة ل سلبية الفحص الفطري المجهرى وسلبية الزرع الفطري .

وجدت هذه الدراسة أن مشاركة التيربينافين الفموي مع الإيتراكونازول ذات نتائج شفاء أعلى ونفس أمان المعالجة المفردة دون أي تأثيرات جانبية ملحوظة وهذا ما يتوافق مع دراستنا .

الجدول (13) المقارنة مع الدراسات العالمية

المكان	دراستنا	Sharma (31)	Ramesh (33)	Zhang (32)
مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية في سوريا	مستشفى Chandigarh في الهند	مستشفى Rajiv Gandhi في الهند	مستشفى Meizhou في الصين	
٢٠٢٥	٢٠١٩	٢٠٢١	٢٠٢١	٢٠٢١
٦٠	٦٠	٦٠	١٥٢	
مجموعات الدراسة	مجموعتين المجموعة الأولى التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مرة يوميًا، والمجموعة الثانية مشاركة التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ في ذات اليوم وذلك لمدة ٣ أسابيع	٣ مجموعات المجموعة الأولى التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مرة يوميًا، والمجموعة الثانية الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ مرة يوميًا، والمجموعة الثالثة مشاركة التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ في ذات اليوم وذلك لمدة ٣ أسابيع	مجموعتين المجموعة الأولى تلقوا التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ في اليوم ذاته، والمجموعة الثانية تلقوا التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مرة يوميًا مع الغريزوفولفين ٢٥٠ مغ مرتين يوميًا في اليوم ذاته وذلك لمدة ٤ أسابيع	٣ مجموعات، المجموعة الأولى تلقوا التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ، والمجموعة الثانية تلقوا الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ، والمجموعة الثالثة تلقوا مشاركة التيربينافين الفموي ٢٥٠ مغ مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ في اليوم ذاته
متوسط العمر	٣٢,٦٢ سنة	أي فئة عمرية ٢١-٤٠ سنة	٣٦,٤٧ سنة	٣٢,٧ سنة
نسبة الذكور	٥٥%	٥٣,٨%	٣٥,١%	٤٨%

متوسط مدة المرض	١٢,٦٢ أسبوع	١٣,٠٦ أسبوع	أقل من ٦ شهور عند ٧٥,٥%	٢,٢ شهر
نسبة القصة العائلية	٥١,٧%	٤٦,٧%	٥٤,٤%	-
نوع السعفة	كان جميع المرضى مصابين بالسعفة الأريية فقط	نسبة السعفة الأريية المعزولة ٢٦,٧%، والسعفة الأريية مع السعفة الجسدية ٤٥% والسعفة الأريية مع سعفة الوجه ٥% والسعفات الثلاث معاً ٦,٧%	نسبة السعفة الأريية وسعفة الجسد ٧١,٩%، ونسبة السعفة الأريية وسعفة الجسد وسعفة الوجه ٢٨,١%	نسبة السعفة الأريية والجسدية ٢٣,٧%
مقارنة الشفاء التام	كان معدل الشفاء التام في مجموعة التيربينافين ٤٣,٣% وفي مجموعة العلاج المشترك ٨٠%	نسبة الشفاء التام بعد ٣ أسابيع في مجموعة التيربينافين ٣٥% وفي مجموعة الإيتراكونازول ٥٠% وفي مجموعة العلاج المشترك ٩٠%.	نسبة الشفاء التام في مجموعة التيربينافين مع الإيتراكونازول بعد ٤ أسابيع ٣١% وبعد ٨ أسابيع ٤٨,٣%، بينما في مجموعة التيربينافين مع الغريزوفولفين كانت نسبة الشفاء التام بعد ٤ أسابيع ١٧,٩% وبعد ٨ أسابيع ٢١,٤%	أظهرت الدراسة معدل شفاء ١٠٠% لدى مجموعة العلاج المشترك، ومعدل ٩٤% في مجموعة التيربينافين و ٨٨,٢% في مجموعة الإيتراكونازول
مقارنة فشل العلاج	كان معدل فشل العلاج في مجموعة	كانت نسبة فشل العلاج بعد ٣	نسبة فشل العلاج في مجموعة	كان معدل فشل العلاج ٦% في

التيربينافين ٥٦,٧% وفي مجموعة العلاج المشترك ٢٠%	أسابيع في مجموعة التيربينافين ٣٥% وفي مجموعة الإيتراكونازول ٢٠% ولم يحدث فشل العلاج في مجموعة العلاج المشترك	التيربينافين مع الإيتراكونازول بعد ٤ أسابيع ١٠,٣% وبعد ٨ أسابيع ٦,٩%، بينما في مجموعة التيربينافين مع الغريزوفولفين كانت نسبة فشل العلاج بعد ٤ أسابيع ٦٤,٣% وبعد ٨ أسابيع ٥٧,١%	مجموعة التيربينافين و ١١,٨% في مجموعة الإيتراكونازول، ولم يحدث فشل العلاج لدى مجموعة العلاج المشترك
العوامل المؤثرة بالشفاء	لم تجد علاقة هامة بين الشفاء وبين العمر والجنس ومدة الإصابة والقصة العائلية	-	لم تجد علاقة هامة إحصائياً بين الشفاء وبين مدة المرض
النكس	كانت نسبة النكس في مجموعة التيربينافين ٣٨,٥% وفي مجموعة العلاج المشترك ٨,٣%	نسبة النكس بعد ٦ أسابيع في مجموعة التيربينافين ١٤,٣% وفي مجموعة الإيتراكونازول ٤٠% وفي مجموعة العلاج المشترك ٥,٦%	لم يتم الإبلاغ عن أي نكس في مجموعة العلاج المشترك، وكانت نسبة النكس ١٥,٧% في مجموعة التيربينافين، و ٢٩,٤% في مجموعة الإيتراكونازول
التأثيرات الجانبية	كانت نسبة التأثيرات الجانبية في مجموعة التيربينافين ١٣,٣%	كانت نسبة التأثيرات الجانبية ١٥% في مجموعة التيربينافين و ٤٠%	لم يتم الإبلاغ عن أي تأثيرات جانبية في مجموعة العلاج المشترك أو في

مجموعة التيربينافين، وكانت نسبة التأثيرات الجانبية ٣,٩% في مجموعة الإيتراكونازول		في مجموعة الإيتراكونازول و ٣٠% في مجموعة العلاج المشارك	وفي مجموعة المشارك ٢٠%	
--	--	--	---------------------------	--

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدت الدراسة أن العلاج المشارك له فعالية أعلى من العلاج بالتيربينافين لوحده مع وجود فرق هام إحصائي، ومعدل النكس أعلى في مجموعة التيربينافين مع وجود فرق هام إحصائي، وعدم وجود فرقاً هاماً إحصائياً من حيث التأثيرات الجانبية بين المجموعتين

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- إعطاء العلاج المشارك (التيربينافين الفموي مع الإيتراكونازول) عند علاج الفطارات الجلدية حيث الشفاء أعلى مع معدل النكس أقل من العلاج المفرد بالتيربينافين الفموي.
- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عينة أوسع.
- إجراء دراسة مقارنة مع أنواع أخرى من مضادات الفطور.
- إجراء دراسة مقارنة مع سعفات الجسد وسعفة الوجه.

المراجع

1. Rinaldi MG. Phaeohyphomycosis. *Dermatol Clin*1996;14:147–53.
2. Marie–Pierre Hayette, Rosalie Sacheli. *Dermatophytosis, Trends in Epidemiology and Diagnostic Approach*. Springer Science+Business Media New York 2015.DOI 10.1007/s12281–015–0231–4.
3. Rippon JW. *Medical Mycology: The Pathogenic Fungi.and the Pathogenic Actinomycetes*. 3rd ed Philadelphia: WB Saunders; 1988.
4. Dahl MV. Dermatophytosis and the immune response. *JAm Acad Dermatol* 1994;31:S34–41.
5. Elewski BE. Tinea corporis. In: Demis DJ, editor. *Clinical Dermatology*. 20th revision edn. Philadelphia: JB.Lippincott; 1993.
6. Elewski BE, Nagashima–Whalen L. Superficial fungal infections of the skin. In: Hoeprich PD, Jordan MC,Ronald AR, editors. *Infectious Diseases*. 5th ed.Philadelphia: JB Lippincott; 1994.
7. Leyden JJ, Aly R. Tinea pedis. *Semin Dermatol*1993;12:280–4.
8. Abdel–Rahman SM, Farrand N, Schuenemann E, et al.The prevalence of infections with Trichophyton tonsurans in schoolchildren: the CAPITIS study.*Pediatrics* 2010;125:966–73.
9. Pippin MM, Madden ML, Das M. Tinea Cruris. [Updated 2022 Jun 5]. .In: StatPearls [Internet].
- 10.Baran R, Faergemann J, Hay RJ. Superficial white onychomycosis—a syndrome with different fungal causes and paths of infection. *J Am Acad Dermatol*2007;57:879–82.
- 11.J. del Boza, L.Padilla–Españaa.Sample Taking and Direct Examination in Dermatomycoses.DOI: 10.1016/j.adengl.2015.11.008

- 12.Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008;51:2–15.
- 13.Ajello L. Geographic distribution and prevalence of the dermatophytes.
- 14.Verma S, Madhu R. The great Indian epidemic of superficial dermatophytosis: an appraisal. *Indian J Dermatol*. 2017;62:227–236.
- 15.Shivanna R, Inamadar A. Clinical failure of antifungal therapy of dermatophytoses: recurrence, resistance, and remedy. *Indian J Drugs Dermatol*. 2017;3:1–3.
- 16.Bishnoi A, Vinay K, Dogra S. Emergence of recalcitrant dermatophytosis in India. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:250–251.
- 17.De Doncker P, Pande S, Richarz U, et al. Itraconazole: what clinicians should know? *Indian J Drugs Dermatol*. 2017;3:4–10.
- 18.Panda S, Verma S. The menace of dermatophytosis in India: the evidence that we need. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83:281–284.
- 19.Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, et al. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:693–715.
- 20.Zhang J, Xi L, Zhang H, et al. Synergistic effects of terbinafine and itraconazole on clinical isolates of *Fonsecaea monophora*. *Eur J Dermatol*. 2009;19:451–455.
- 21.Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy–what value are they? *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:854–869.
- 22.Maxfield L, Preuss CV, Bermudez R. Terbinafine. [Updated 2022 Oct.12]. In: StatPearls [Internet]
- 23.Jeniel E. Nett, MD, PhD,a,b, David R. Andes, MD,a,b,* Antifungal Agents Spectrum of Activity, Pharmacology, and Clinical Indications. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.012>.

24. Cauwenbergh G, Degreef H, Heykants J, Woestenborghs R, Van Rooy P, Haeveryans K. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(2 Pt 1):263–8.
25. Willemsen Mm De Doncker P, Willems J, Woesteborghs R, Van de Velde V, Heykants J, et al. Posttreatment itraconazole levels in the nail. New implications for treatment in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;265
26. Van Cauteren H, Heykants J, De coster R, cauwenbergh G. Itraconazole: Pharmacologic studies in animals an humans. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 1:S43–6.
27. Kurn H, Wadhwa R. Itraconazole. [Updated 2022 Apr 25]. In: StatPearls [Internet].
28. De Beule K, Van Gestel J. Pharmacology of itraconazole. *Drugs*. 2001;61 Suppl 1:27–37.
29. 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):310–344.
30. De Beule K. Itraconazole: pharmacology, clinical experience and future development. *Int J Antimicrob Agents*. 1996;6(3):175–181. doi:10.1016/0924-8579(95)00043-7.
31. Sharma, P., Bhalla, M., Thami, G. P., & Chander, J. (2020). Evaluation of efficacy and safety of oral terbinafine and itraconazole combination therapy in the management of dermatophytosis. *The Journal of dermatological treatment*, 31(7), 749–753.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1612835>
32. Zhang, D., Liao, W., Chen, C., Lai, H., & Liu, S. (2021). Terbinafine Hydrochloride Combined With Itraconazole for Fungal Skin Diseases: A

- Randomized Controlled Trial. American journal of therapeutics, 28(2), e179–e186. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001075>
- 33.RAMESH, A.; DEVASENA, S.; MATHEW, DHANYAMOL. Efficacy and Safety of Oral Terbinafine with Itraconazole or Griseofulvin Combination Therapy in the Management of Dermatophytosis . Jan2022, Vol. 16 Issue 1, p5–8. 4p.
 - 34.Zaenglein AL, Thiboutot DM. Fungal Diseases. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, et al., editors. Bologna. 4th ed., Elsevier; 2018. pp1343–1356
 - 35.De Hoog GS, Dukik K, Momod M, et al. Toward a novel multilocus phylogenetic taxonomy for the dermatophytes. Mycopathologia. 2017;182:5–31.
 - 36.Tainwala R, Sharma Y. Pathogenesis of dermatophytoses. Indian J Dermatol. 2011 May;56(3):259–61.
 - 37.Elewski BE. Tinea corporis. In: Demis DJ, editor. Clinical Dermatology. 20th revision edn. Philadelphia: JB Lippincott; 1993.
 - 38.Elewski BE, Nagashima-Whalen L. Superficial fungal infections of the skin. In: Hoepfich PD, Jordan MC, Ronald AR, editors. Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994.
 - 39.Hughes R, Chiaverini C, Bahadoran P, Lacour JP. Corkscrew hair: a new dermoscopic sign for diagnosis of tinea capitis in black children. Arch Dermatol. 2011;147:355–356.
 - 40.Elewski B. Tinea capitis. Dermatol Clin. 1996;14:23–31.
 - 41.Hajjeh R. Tinea capitis: a public health perspective. Contemp Pediatr 2001; Update on Tinea Capitis: 12.

42. Baran R, Faergemann J, Hay RJ. Superficial white onychomycosis—a syndrome with different fungal causes and paths of infection. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:879–882.
43. Leyden JJ, Aly R. Tinea pedis. *Semin Dermatol*. 1993;12:280–284.
44. Dordi Gocev, Katerina Damevska. The role of histopathology in the diagnosis of dermatophytoses. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology* 2010; 2 (2): 45–53 DOI: 10.2478/v10249-011-0021-0
45. Kabtani, J.; Diongue, K.; et al... Real-Time PCR Assay for the Detection of Dermatophytes: Comparison between an In-House Method and a Commercial Kit for the Diagnosis of Dermatophytoses in Patients from Dakar, Senegal. *J. Fungi* 2021, 7, 949. <https://doi.org/10.3390/jof7110949>
46. Sarah E. Kidd A and Gerhard F. Weldhagen . Diagnosis of dermatophytes: from microscopy to direct PCR. 2022 <https://doi.org/10.1071/MA22005>
47. Osborne CS, Leitner I, Favre B, Ryder NS. Amino acid substitution in *Trichophyton rubrum* squalene epoxidase associated with resistance to terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2840–4
48. Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, Tanaka R, Yaguchi T, Bontems O, et al. Terbinafine resistance of *Trichophyton* clinical isolates caused by specific point mutations in the squalene epoxidase gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61 [e00115–17].
49. Hiruma J, Kitagawa H, Noguchi H, Kano R, Hiruma M, Kamata H, et al. Terbinafine-resistant strain of *Trichophyton interdigitale* strain isolated from a tinea pedis patient. *J Dermatol* 2019;46:351–3.
50. Nenoff P, Verma SB, Vasani R, Burmester A, Hipler UC, Wittig F, et al. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*—A molecular study. *Mycoses* 2019;62:336–5

51. Monod M, Feuermann M, Salamin K, Fratti M, Makino M, Mahdi Alshahni M, et al. Trichophyton rubrum azole resistance mediated by a new ABC transporter, TruMDR3. Antimicrob Agents Chemother 2019;63. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00863-19> [e00863-19].
52. Ghannoum M. Azole resistance in dermatophyte: prevalence and mechanism of action. J Am Podiatr Med Assoc [2016](#); [106](#):79–86.
53. Yamada T, Yaguchi T, Tamura T, et al. Itraconazole resistance of Trichophyton rubrum mediated by the ABC transporter TruMDR2. Mycoses. 2021;64(8):936–946. doi:10.1111/myc.13286.
54. Lopes MER, Bitencourt TA, Sanches PR, et al. Alternative Splicing in Trichophyton rubrum Occurs in Efflux Pump Transcripts in Response to Antifungal Drugs. J Fungi (Basel). 2022;8(8):878. Published 2022 Aug 20. doi:10.3390/jof8080878
55. Al-Khikani FH, Ayit AS. Major challenges in dermatophytosis treatment: current options and future visions. Egypt J Dermatol Venereol. 2021;41(1):1–9. doi:10.4103/ejdv.ejdv_23_20
56. Erbagci Z. Topical therapy for dermatophytoses: should corticosteroids be included?. Am J Clin Dermatol. 2004;5(6):375–384. doi:10.2165/00128071-200405060-00002.
57. Schøsler L, Andersen LK, Arendrup MC, Sommerlund M. Recurrent terbinafine resistant Trichophyton rubrum infection in a child with congenital ichthyosis. Pediatr Dermatol 2018;35:259–60.
58. Pai V, Ganavalli A, Kikkeri NN. Antifungal Resistance in Dermatology. Indian J Dermatol. 2018;63(5):361–368. doi:10.4103/ijd.IJD_131_17
59. Kumar A, Vijay A, Saini S, Agarwal S, To identify the role of occlusive clothing (undergarments) in the maintenance of fungal infection in treatment

resistant, recurrent and persistent tinea cruris: A pilot study at tertiary care hospital. IP Indian J Clin Exp Dermatol 2020;6(4):338–344.

60. 1. Ravina E (2011). The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs. John Wiley & Sons. p. 90. ISBN 978–3–527–32669–3.

61. Maxfield L, Preuss CV, Bermudez R. Terbinafine. [Updated 2023 May 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545218/>

62. Callen JP, Hughes AP, Kulp–Shorten C (September 2001). "Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by terbinafine: a report of 5 cases". Archives of Dermatology. 137 (9): 1196–1198.

63. McGuire S (2008–02–05). "Australian regulators issue warning on Novartis' Lamisil". Medical Marketing and Media. Mmm–online.com. Archived from the original on 2013–11–09. Retrieved 2013–11–09.

64. Duxbury AJ, Oliver RJ, Pemberton MN (March 2000). "Persistent impairment of taste associated with terbinafine". British Dental Journal. 188 (6): 295–296.

65. Fischer J, Ganellin CR (2006). Analogue–based Drug Discovery. John Wiley & Sons. p. 503.

66. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering–Hall M (2015). Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review (Eleventh ed.). New York: McGraw Hill Medical. p. 397.

67. Kim J, Tang JY, Gong R, Kim J, Lee JJ, Clemons KV, Chong CR, Chang KS, Fereshteh M, Gardner D, Reya T, Liu JO, Epstein EH, Stevens DA, Beachy PA (2010). "Itraconazole, a Commonly Used Antifungal that Inhibits Hedgehog Pathway Activity and Cancer Growth". Cancer Cell. 17 (4): 388–99.

68. Kim J, Aftab BT, Tang JY, Kim D, Lee AH, Rezaee M, Kim J, Chen B, King EM, Borodovsky A, Riggins GJ, Epstein EH, Beachy PA, Rudin CM (2013). "Itraconazole and arsenic trioxide inhibit hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists". *Cancer Cell*. 23 (1): 23–34.
69. Chong CR, Xu J, Lu J, Bhat S, Sullivan DJ, Liu JO (2007). "Inhibition of Angiogenesis by the Antifungal Drug Itraconazole". *ACS Chemical Biology*. 2 (4): 263–70.
70. Aftab BT, Dobromilskaya I, Liu JO, Rudin CM (2011). "Itraconazole Inhibits Angiogenesis and Tumor Growth in Non-Small Cell Lung Cancer". *Cancer Research*. 71 (21): 6764–72.
71. Xu J, Dang Y, Ren YR, Liu JO (2010). "Cholesterol trafficking is required for mTOR activation in endothelial cells". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 107 (10): 4764–9.
72. Shi W, Nacev BA, Aftab BT, Head S, Rudin CM, Liu JO (2011). "Itraconazole Side Chain Analogues: Structure–Activity Relationship Studies for Inhibition of Endothelial Cell Proliferation, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) Glycosylation, and Hedgehog Signaling". *Journal of Medicinal Chemistry*. 54 (20): 7363–74.
73. Gilbert DN, Moellering, RC, Eliopoulos GM, Sande MA (2006). *The Sanford Guide to antimicrobial therapy*. Antimicrobial Therapy, Incorporated. ISBN 978–1–930808–30–0.
74. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Hamilton JR, Stevens DA. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med*. 1989 Oct;149(10):2301–8. PMID: 2552949.
75. Halatsch ME, Kast RE, Karpel–Massler G, Mayer B, Zolk O, Schmitz B, Scheuerle A, Maier L, Bullinger L, Mayer–Steinacker R, Schmidt C, Zeiler K, Elshaer Z, Panther P, Schmelzle B, Hallmen A, Dwucet A, Siegelin MD, Westhoff MA, Beckers K, Bouche G, Heiland T (2021). "A phase Ib/IIa trial of

- 9 repurposed drugs combined with temozolomide for the treatment of recurrent glioblastoma: CUSP9v3". *Neurooncol Adv.* 3 (1): vdab075
- 76.Aftab BT, Dobromilskaya I, Liu JO, Rudin CM (2011). "Itraconazole inhibits angiogenesis and tumor growth in non-small cell lung cancer". *Cancer Research.* 71 (21): 6764–72.
- 77.Antonarakis ES, Heath EI, Smith DC, Rathkopf D, Blackford AL, Danila DC, King S, Frost A, Ajiboye AS, Zhao M, Mendonca J, Kachhap SK, Rudek MA, Carducci MA (2013). "Repurposing itraconazole as a treatment for advanced prostate cancer: a noncomparative randomized phase II trial in men with metastatic castration-resistant prostate cancer". *The Oncologist.* 18 (2): 163–173.
- 78.Rudin CM, Brahmer JR, Juergens RA, Hann CL, Ettinger DS, Sebree R, Smith R, Aftab BT, Huang P, Liu JO (May 2013). "Phase 2 study of pemetrexed and itraconazole as second-line therapy for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer". *Journal of Thoracic Oncology.* 8 (5): 619–623.
- 79.Ip KH, McKerrow K (2021). "Itraconazole in the treatment of basal cell carcinoma: A case-based review of the literature". *Australasian Journal of Dermatology.* 62 (3): 394–7.
- 80.Verspeelt J, Marynissen G, Gupta AK, De Doncker P. Safety of itraconazole in diabetic patients. *Dermatology.* 1999;198(4):382–4.
- 81.Tsimogianni AM, Andrianakis I, Betrosian A, Douzinas E (July 2011). "Cardiac arrest provoked by itraconazole and amiodarone interaction: a case report". *Journal of Medical Case Reports.* 5: 333.
- 82.Patterson TF, Peters J, Levine SM, Anzueto A, Bryan CL, Sako EY, Miller OL, Calhoon JH, Rinaldi MG (1996). "Systemic availability of itraconazole in lung transplantation". *Antimicrob. Agents Chemother.* 40 (9): 2217–20.
- 83.Fraga Fuentes MD, García Díaz B, de Juana Velasco P, Bermejo Vicedo MT (1997). "[Influence of foods on the absorption of antimicrobial agents]". *Nutr Hosp (in Spanish).* 12 (6): 277–88.

- 84.Barone JA, Koh JG, Bierman RH, Colaizzi JL, Swanson KA, Gaffar MC, Moskovitz BL, Mechlini W, Van de Velde V (1993). "Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers". *Antimicrob. Agents Chemother.* 37 (4): 778–84.
- 85.Farag A, Taha M, Halim S. One-week therapy with oral terbinafine in cases of tinea cruris/corporis. *Br J Dermatol.* 1994;131:684–686
- 86.Shivakumar V, Okade R, Rajkumar V, et al. Intermittent pulse-dosed terbinafine in the treatment of tinea corporis and/or tinea cruris. *Indian J Dermatol.* 2011;56:121–122.
- 87.Majid I, Sheikh G, Kanth F, et al. Relapse after oral terbinafine therapy in dermatophytosis: a clinical and mycological study. *Indian J Dermatol.* 2016;61:529–533.
- 88.Zhang J, Xi L, Zhang H, et al. Synergistic effects of terbinafine and itraconazole on clinical isolates of *Fonsecaea monophora*. *Eur J Dermatol.* 2009;19:451–455.
- 89.Gupta AK, Taborda PR, Sanzovo AD. Alternate week and combination itraconazole and terbinafine therapy for chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* in Brazil. *Med Mycol.* 2002;40:529–534.
- 90.Cuenca-Estrella M. Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *J Antimicrob Chemother.* 2004;54:854–869.
- 91.Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12: 501–517.

92.Elewski B, Tavakkol A. Safety and tolerability of oral antifungal agents in the treatment of fungal nail disease: a proven reality. Ther Clin Risk Manag. 2005;1:299–306.

93.De Doncker P, Pande S, Richarz U, et al. Itraconazole: what clinicians should know? Indian J Drugs Dermatol. 2017;3: 4–10.

الملاحق

صور بعض المرضى

مرضى المجموعة الأولى (التيربينافين الفموي) قبل وبعد العلاج



قبل



بعد



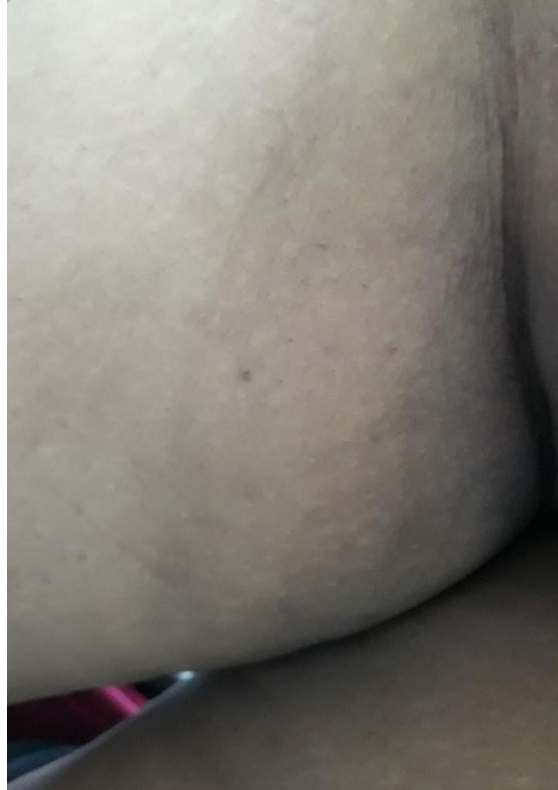
قبل

بعد

مرضى المجموعة الثانية (العلاج المشترك) قبل وبعد العلاج



قبل



بعد



قبل



بعد



قبل



بعد

Syrian Arab Republic
Damascus University

Faculty of Medicine



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق

كلية الطب البشري

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

تقييم فعالية وأمان مشاركة التيربينافين الفموي والإيتراكونازول في علاج السعفة الأريية

أنا الطيبة ليندا عبد العليم القدسي طالبة الدراسات العليا في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية وأمان مشاركة التيربينافين الفموي والإيتراكونازول في علاج السعفة الأريية.

ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية:

- في الزيارة الأولى وضع تشخيص السعفة الأريية من خلال الفحص السريري مع إيجابية التحري المجهرى الفطري المباشر باستخدام KOH.
- التأكد من توفر شروط الدراسة وغياب شروط الاستبعاد عن طريق أخذ قصة سريرية مفصلة.
- إطلاع المريض على الدراسة ثم أخذ الموافقة المستنيرة.

تقسيم المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى (٣٠ مريض) تم علاجهم بالتيربينافين ٢٥٠ مغ فموي مرة يومياً وذلك لمدة ٣ أسابيع بالإضافة إلى كريم مضاد فطري موضعي.
- المجموعة الثانية (٣٠ مريض) تم علاجهم في اليوم ذاته بالتيربينافين ٢٥٠ مغ فموي مرة يومياً مع الإيتراكونازول ٢٠٠ مغ فموي (يؤخذ بعد الطعام) مرة يومياً وذلك لمدة ٣ أسابيع بالإضافة إلى كريم مضاد فطري موضعي.
- متابعة المرضى بالأسابيع ٠ ، ٣ ، ٦
- تقييم الشفاء السريري والمخبري وسؤال المريض عن الآثار الجانبية.
- الشفاء السريري يتحدد بزوال الأعراض وعلامات الخمج الفطري (اختفاء الحمى والوسوف، الحكة غائبة او خفيفة).
- الشفاء المخبري يتحدد بسلبية الفحص الفطري المباشر ب KOH.

متابعة المرضى:

- المراجعة(0): تشخيص السعفة الأربية سريرياً مع إجراء تحري فطري مباشر باستخدام KOH وتسجيل معلومات المريض مع أخذ الصور الفوتوغرافية والبدء بالعلاج.
- المراجعة(1): بعد 3 أسابيع من بدء العلاج، تقييم شفاء الآفات السريري والمخبري وتقييم حدوث أي تأثيرات جانبية.
- المراجعة(2): بعد 6 أسابيع من بدء العلاج، تقييم النكس سريرياً (ظهور آفات جديدة عند مرضى تم شفائهم بشكل تام في الأسبوع الثالث من بدء العلاج) ومخبرياً (بإجراء تحري فطري مباشر باستخدام KOH).

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجرة لدى المرضى المشاركين في البحث.
- الفوائد هي معرفة فعالية وأمان مشاركة التيربينافين الفموي والإيتراكونازول في علاج السعفة الأربية.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أيّ أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أيّ وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشاركة ()

التوقيع

التاريخ . / / .

دمشق في / / .

د. ليندا عبد العليم القدسي 0938978259

البريد الإلكتروني alkodsilinda@gmail.com

Abstract

Background: The optimal treatment for tinea cruris remains controversial among studies.

Aim: To compare terbinafine alone with terbinafine and itraconazole combined treatment in the treatment of tinea cruris

Materials and Methods: A prospective, randomized, non-blinded, comparative study included 60 patients with tinea cruris who visited the Dermatology and Venereology Hospital in Damascus in 2024. The sample was divided into two groups: the first group (30 patients) was treated with terbinafine 250 mg orally once daily for 3 weeks in addition to a topical antifungal cream, and the second group (30 patients) was treated on the same day with terbinafine 250 mg orally once daily with itraconazole 200 mg orally once daily for 3 weeks in addition to a topical antifungal cream.

Results: The mean age was 32.62 years, male rate was 55%, mean duration of infection was 12.62 weeks, and family history was present in 51.7%. The complete cure rate in the terbinafine group was 43.3% and in the combination therapy group was 80%, and the treatment failure rate in the terbinafine group was 56.7% and in the combination therapy group was 20% (P Value = 0.001). The incidence of side effects in the terbinafine group was 13.3% and in the combination therapy group was 20% (P Value = 0.281). The incidence of relapse after 6 weeks in the terbinafine group was 38.5% and in the combination therapy group was 8.3% (P Value = 0.0259).

Conclusions: The study found that combination therapy was more effective than terbinafine monotherapy, with a statistically significant difference. The relapse rate was higher in the terbinafine group, also with a statistically significant difference, while there was no statistically significant difference in side effects between the two groups.

Keywords: Tinea Cruris, Terbinafine, Itraconazole

**Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Dermatology and Venereology**



Evaluation of Efficacy and Safety of Oral Terbinafine and Itraconazole Combination Therapy in the Management of Tinea Cruris

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master in Dermatology**

By:

Dr. Linda Abdulaliem Alkoudsi

Supervised By:

Professor Dr. Kinda Al Shawwa

Academic year:

2025