The efficacy of some antifungals against the fungi causing onychomycosis *in vitro* among patients attending Tishreen University Hospital in lattakia

Dr. Zeina Hamama*
Dr. Jamal Khaddam**
Noura Youssef Ali***

(Received 10 / 4 / 2024. Accepted 2 / 6 / 2024)

□ ABSTRACT □

Onychomycosis is one of the most common nail infections. Commonly, caused by dermatophytes, yeasts and molds. It is difficult to treat and has a long treatment period, accompanied by high recurrence rates. The clinical manifestations of this condition encompass alterations in nail color and thickness, and morphological anomalies that adversely impact on quality of life. Topical and oral medications are used to treat onychomycosis. Antifungal resistance can arise due to the frequent, haphazard and experimental administration of these medications in patients. The objective of this research was to evaluate the efficacy of various antifungals agents that are readily accessible locally in treating the fungi responsible for onychomycosis in individuals visiting the dermatology clinic at Tishreen University Hospital *in vitro*.

Methods: The study included 62 patients with onychomycosis. It was diagnosed by direct microscopic examination and fungal culture. The fungal isolates were tested for susceptibility to fluconazole, terbinafine, and clotrimazole using the disk diffusion method.

Results: We found that fluconazole was effective against most yeasts (83.3%), while terbinafine was less effective than fluconazole against isolated yeasts (2.4%). On the contrary, fluconazole exhibited a lower efficacy than terbinafine against dermatophytes (7%) (93%) consecutively, while clotrimazole was less effective than both fluconazole and terbinafine against isolated fungi.

Keywords: onychomycosis, antifungals, susceptibility testing, yeasts, dermatophytes, molds

Copyright : Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Assistant Professor, Department of pharmacology and toxicology, Faculty of pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria
**Professor, Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.
*** Postgraduate Student, Department of pharmacology and toxicology, Faculty of pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria

فعالية بعض المضادات الفطرية تجاه الفطريات المسببة للفطار الظفري في الزجاج عند المرضى مراجعي مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

د. زينة حمامة*

د. جمال خدام**

نورا يوسف علي***

(تاريخ الإيداع 10 / 4 / 2024. قبل للنشر في 2 / 6 / 2024)

□ ملخّص □

يعد الفطار الظفري من أكثر إصابات الأظفار شيوعًا والذي تسببه عادةً الفطور الجلدية، الخمائر والعفن. يعد علاجه صعباً ومدة علاجه طويلة مترافقة بمعدلات نكس عالية. تشمل تظاهراته السريرية تبدلات في لون الظفر وسماكته والتشوهات الشكلية التي تؤثر سلبًا على نوعية الحياة. يستخدم في علاج الفطار الظفري الأدوية الموضعية والفموية. قد تتطور المقاومة على المضادات الفطرية كنتيجة لاستخدامها العشوائي التجريبي المتكرر لدى المرضى. هدفت هذه الدراسة إلى مقارنة فعالية بعض المضادات الفطرية المتوفرة محليًا على الفطريات المسببة للفطار الظفري لدى مراجعي العيادة الجلدية في مستشفى تشرين الجامعي في الزجاج.

الطرائق: شملت الدراسة 62 مريضًا مصابًا بالفطار الظفري. تم تشخيصه بإجراء الفحص المجهري المباشر، والزرع الفطري. خضعت الفطريات المعزولة لاختبار الحساسية على مضادات الفطريات فلوكونازول وتربينافين وكلوتريمازول باستخدام طريقة الانتشار القرصي Disk Diffusion Method.

النتائج: وجدنا أن الفلوكونازول كان فعالاً تجاه معظم الخمائر (83.3%) بينما كان التربينافين أقل فعالية من الفلوكونازول تجاه الخمائر المعزولة (2.4%). على العكس من ذلك، كان الفلوكونازول أقل فعالية من التربينافين تجاه الفطور الجلدية (7%) (93%) على التوالي، الكلوتريمازول كان أقل فعالية من كل من الفلوكونازول تجاه الخمائر والتربينافين تجاه الفطور الجلدية.

الكلمات المفتاحية: الفطار الظفري، المضادات الفطرية، اختبار التحسس، الخمائر، الفطور الجلدية، العفن

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* مدرسة – قسم تأثير الادوية والسموم –كلية الصيدلة –جامعة تشرين – اللاذقية- سورية

**أستاذ – قسم الأمراض الجلدية والزهرية –كلية الطب –جامعة تشرين – اللاذقية –سورية

***طالبة ماجستير- قسم تأثير الأدوية والسموم-كلية الصيدلة-جامعة تشرين –اللاذقية –سورية

مقدمة

أصبحت الكائنات الحية الدقيقة المقاومة للمضادات الميكروبية، منتشرة بشكل كبير [1]. تركز معظم الأبحاث في هذا المجال على الجراثيم المقاومة على العلاج مع تركيز أقل على مقاومة الفطريات على المضادات الفطرية [1–3]. تتطور المقاومة على المضادات الفطرية كنتيجة لاستخدامها العشوائي التجريبي والمتكرر لدى المرضى المصابين واستخدامها بشكل وقائي دون الحاجة الحقيقية لها. تسبب الإصابات الفطرية بأنواعها تدني مستوى حياة الفرد [4] ومن الضروري أن يكون لدينا وعي أكبر لظهور المقاومة ونقص خيارات العلاج المتاحة.

يشير فطار الأظفار إلى خمج الصفيحة الظفرية بالفطريات [5]، وهو من أكثر إصابات الأظفار شيوعًا حيث يشكل ما لا يقل عن 50٪ من جميع إصابات الأظفار كما يشكل 30% من الالتهابات الفطرية الجلدية [5]، بلغ معدل انتشار الفطار الظفري في دمشق بين عامي (2008–2016) 20.33% وكان أكثر انتشارًا خلال فصل الصيف [6]. يتصف فطار الأظفار بمعدلات نكس عالية بنسبة 25–30٪ [7]. تشمل مظاهره السريرية تبدل لون الظفر، فرط التقرن وثخن الظفر، انفصال جانبي زاوي، التهاب حول الظفر، هشاشة الظفر وتشوهات [8].

العوامل المسببة:

يحدث فطار الأظافر بسبب الفطريات الجلدية والعفن غير الجلدي (NDMs) والخمائر. تسبب الفطريات الجلدية أكثر من 60% إلى 70% من الإصابات. NDMs مسؤولة عن حوالي 20% الخمائر، تشكل 10% إلى 20% من حالات فطار الأظفار [9].

1–الفطريات الجلدية Dermatophytes:

هي أكثر أسباب العدوى الفطرية السطحية البشرية شيوعًا في جميع أنحاء العالم. تتميز الفطريات الجلدية بقدرتها على هضم الكيراتين ، مما يجعلها العامل الممرض الأساسي للأنسجة الغنية بالكيراتين كالجلد والشعر والأظافر [10]. تنمو جميع الأنواع جيدًا عند 28 –30 درجة مئوية، معظمها ينمو بشكل سيء عند 37 درجة مئوية. تسبب عادةً 90٪ من إصابات أظفار القدم و75٪ من إصابات أظفار اليدين ومنها الشعرويات *Trichophyton* spp..

2–العفنيات غير الجلدية Non-dermatophyte molds (NDMs):

تسبب ما يقارب 20% من حالات الفطار الظفري على مستوى العالم وأكثرها شيوعًا جنس الرشاشيات *Aspergillus* spp. وجنس الفيوزاريوم *Fusarium* spp.[9].

3–الخمائر yeast:

تعد الخمائر مسؤولة عن بعض الحالات وتؤثر عادةً على أظفار اليدين. تعد المبيضات البيضاء أكثر أنواع المبيضات إصابةً للبشر تليها *C. parapsilosis*،*C. glabrata*، *C. Tropicalis* . تسبب هذه الأنواع أكثر من 95٪ من الإصابات البشرية [11] [12].

عوامل الخطورة: التقدم في العمر، العوامل الوراثية، العوامل البيئية كالمناخ الدافئ والرطب والعوامل السلوكية كارتداء الأحذية المغلقة، الرضوض وبعض الأمراض [5، 13].

علاج الفطار الظفري: يستخدم في علاج الفطار الظفري الأدوية الموضعية والفموية. الادوية الجهازية غير مناسبة لجميع المرضى بسبب آثارها الجانبية المحتملة وتداخلاتها الدوائية [5]. كما يوصى باستخدام الأدوية الموضعية فقط للحالات الخفيفة إلى المتوسطة [5]. تشمل العلاجات الجهازية المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء Food and

Drug Administration (FDA) كل من التربينافين والايتراكونازول، أما الفلوكونازول فهو علاج جهازي غير مرخص للفطار الظفري تمت الموافقة عليه لعلاج الفطار الظفري في أوروبا فقط [5].

تشمل العلاجات الموضعية المعتمدة من قبل FDA سيكلوبيروكس، تافابورول وايفيناكونازول [14].

جدول 1- بعض الخيارات العلاجية الموضعية والجهازية الأكثر استخدامًا لعلاج فطار الأظفار [15]

طرق الاعطاء	الدواء	الجرعة	مدة العلاج
جهازي	تربينافين	250 مغ/يوم	6 أسابيع لفطار أظفار اليدين 12 أسبوع لفطار أظفار القدمين
		250 مغ	مرة /اليوم لمدة أسبوعين ثم مرة في الأسبوع لمدة عام
		250 مغ/يوم	أربعة أسابيع تليها أربع أسابيع إيقاف للدواء وتكرر بحسب الاستجابة السريرية
	ايتراكونازول	200 مغ مرتين/يوم لمدة اسبوع	أسابيع لفطار 3دورتين علاجيتين خلالها مدة إيقاف أظفار اليدين أسابيع لفطار 3ثلاث دورات علاجية خلالها مدة إيقاف أظفار القدمين
	فلوكونازول	150–300 مغ مرة/اسبوع	9 أشهر حتى الشفاء
موضعي	سيكلوبيروكس	مرة/يوم	حتى الشفاء
	أمورولفين	مرة/يوم	حتى الشفاء

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث

تأتي أهمية هذا البحث من الانتشار الواسع للإصابات الفطرية في مجتمعنا. وضرورة دراسة حساسية العوامل الفطرية الممرضة تجاه المضادات الفطرية لأن الخطوط الأولى الفعالة سابقاً قد لا تكون مضمونة الفعالية حالياً. حيث أنه لا يوجد دراسات حول مقاومة العوامل المسببة للفطار الظفري والمنتشرة في منطقتنا الساحلية على المضادات الفطرية المتوفرة محليًا وخاصة بعد التغير الديموغرافي للسكان الحاصل في السنوات العشر الأخيرة وازدياد أعداد السكان القادمين من المناطق الداخلية وما يرافقه من تغيرات في النبيت الطبيعي (Normal Flora) والسلالات الممرضة الموجودة.

أهداف البحث

مقارنة فعالية بعض المضادات الفطرية المتوفرة محليًا على الفطريات المسببة للفطار الظفري لدى المراجعين للعيادة الجلدية في مستشفى تشرين الجامعي في الزجاج.

طرائق البحث ومواده

1. عينة البحث

شملت الدراسة 62 مريضًا مصابًا بفطار الأظفار من مراجعي قسم الأمراض الجلدية والزهرية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة الممتدة من بداية شهر أيلول 2022 وحتى نهاية شهر كانون الثاني 2024.

استثني من الدراسة:

- المرضى ذوي الأعمار أقل من 18 سنة.
- المرضى الخاضعين للعلاج بأحد الأدوية المضادة للفطريات الذين تقل الفترة الفاصلة ما بين التوقف عن تناول أحدها وجمع العينة عن الشهر.

2. مواد البحث

الأوساط الزراعية المستخدمة:

- ✓ وسط سابورو دكستروز آغار (SDA)من شركة Condalab/اسبانيا
- ✓ وسط مولر هينتون المكمل بالغلوكوز 2% من شركة Condalab/اسبانيا

المواد المستخدمة:

جنتامايسين من شركة ابن حيان/سوريا، كحول ايتيلي 70%، محلول هدروكسيد البرتاسيوم 30% (KOH)، دي ميتيل سلفوكسيد (DMSO)، تلوين غرام، أزرق الميتيلين، تربينافين من شركة ميغا فارما /سوريا، فلوكونازول من شركة مسعود وقداح فارما/سوريا، كلوتريمازول، حمض الكبريت الممدد، كلوريد الباريوم، ماء مقطر معقم، مصل فيزيولوجي.

الأدوات المستخدمة:

أطباق بتري 6سم و9سم، عروات زرع، ماسحات قطنية عقيمة، أنابيب زجاجية، شرائح، ساترات، عبوات، أوراق ترشيح، ملاقط، مقصات، أوراق ترشيح، محاقن 5مل و3مل.

3. طرائق البحث

تم إجراء الفحص المباشر باستخدام هيدروكسيد البوتاسيوم (30%) والزرع على وسط سابورو ديكستروز المكمل بالجنتامايسين. تم تأكيد خمج الأظفار بالفطريات عند إيجابية الزرع الفطري بغض النظر عن نتيجة الفحص المباشر.

أجري اختبار الحساسية لكل من الخمائر والفطريات الجلدية تجاه كل من المضادات الفطرية التالية: تربينافين، فلوكونازول وكلوتريمازول.

4. الدراسة الإحصائية

تمّ إجراء الدراسة الإحصائية للنتائج باستخدام برنامج SPSS (Statistical Package for Social Sciences) الإصدار 25.0. وتمّ استعمال الاختبارات الآتية:

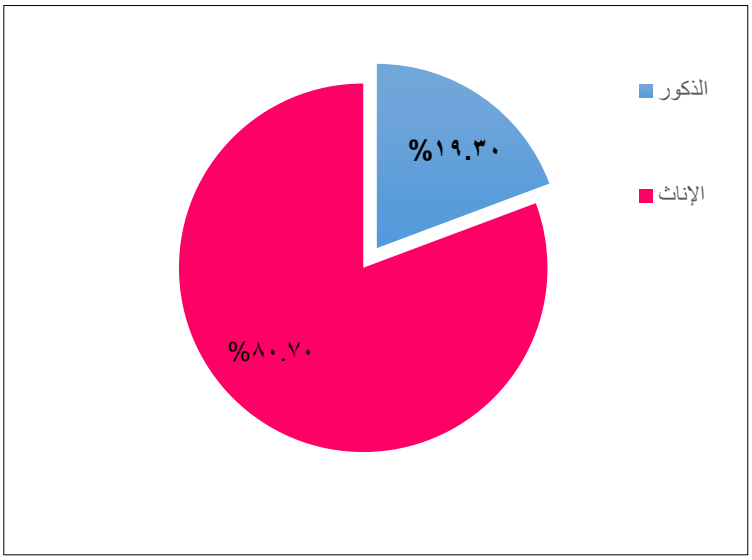
اختبار Anova للمقارنة بين متوسطيّ عينتين مستقلتين.

اختبار بيرسون لتحديد العلاقة بين متغيرات اسمية أو رتبية.

النتائج والمناقشة

شملت الدراسة ما مجموعه 62 مريضاً مشخصاً بالفطار الظفري من المراجعين للعيادة الجلدية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

1-توزع مرضى الفطار الظفري حسب الجنس



الشكل 1- توزع مرضى الفطار الظفري حسب الجنس

بلغت نسبة المرضى الإناث 80.7% بينما بلغت نسبة المرضى الذكور 19.3% كما في الشكل (1). وقد تعزى هذه النسبة إلى طبيعة عمل الإناث في المنزل من حيث التعرض المستمر للماء والرطوبة واستخدام المنظفات التي قد تسبب تخريش وأذية في طبقات الجلد المحيطة بالظفر وتؤثر على توازن الفلورا الطبيعية المتعايشة على سطح الجلد إضافة إلى شيوع الإجراءات التجميلية للأظفار في وقتنا الحالي وما يرافقه من تعرض الظفر للكدمات والمواد الكيميائية وتزايد احتمالية العدوى من الأدوات المستخدمة. كما أن النساء أكثر اهتمامًا واقبالًا على علاج فطار الأظفار ومراجعة العيادة الجلدية مقارنة بالرجال. توافقت دراستنا مع دراسة Aghamirian في إيران [16] حيث تأثرت الإناث بشكل متكرر أكثر من الذكور. كما توافقت مع نتائج دراسة Soltani *et al* في طهران عام 2015 [17]. واختلفت مع دراسة Gupta *et al*. حيث وجد أن إصابة الذكور أكثر بثلاث مرات من الإناث [18].

2-توزع مرضى فطار الأظفار حسب توضع الإصابة

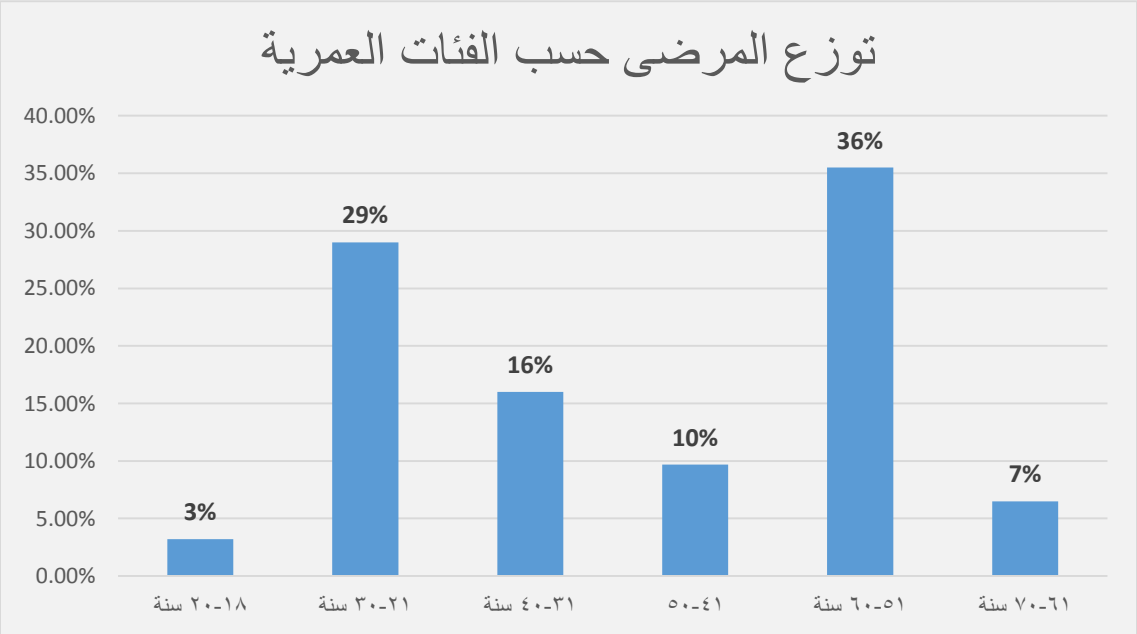
جدول 2- توزع مرضى فطار الأظفار حسب توضع الإصابة

توضع الإصابة	أظفار الأصابع (اليدين)	أظفار الأباخس (القدمين)	الأصابع والأباخس	المجموع
ذكور	0	10	2	12
إناث	22	26	2	50

المجموع	22	36	4	62
النسبة المئوية	35.5%	% 58	6.5	100%

شكل فطار أظفار الأباخس غالبية الإصابات بنسبة 58% وفطار أظفار الأصابع 35.4% من مجمل الإصابات، حيث كانت جميع إصابات الرجال ومعظم الإصابات لدى النساء في اظفار الأباخس، ويمكن أن يعزى ذلك إلى تعرض أظفار الأباخس إلى عوامل خطورة أكثر مثل الأحذية المغلقة التي تؤمن جوًا من الرطوبة والدفء المناسبين للنمو الفطري، كذلك قد تكون أظفار الأباخس أكثر عرضة للرضوض في الأنشطة الرياضية المختلفة وكذلك تماسها المباشر مع أرضيات الحمامات إضافة إلى النمو البطيء لأظفار الأباخس. توافقت نتائجنا مع نتائج دراسة Gupta *et al.* [18] حيث شكلت إصابات أظفار الأباخس 56.9% من الحالات مقابل 32% في أظفار الأصابع.

3-توزع المرضى حسب الفئات العمرية



الشكل 2-توزع المرضى حسب الفئات العمرية

أظهر معدل الإصابات في الفئات العمرية المختلفة وجود ذروتين عمريتين؛ الأولى تشمل المرضى بأعمار بين (21-30) عاماً وهم الأكثر إصابة بفطار أظفار اليدين قد يعزى ذلك إلى طبيعة الأعمال في هذه المرحلة العمرية كالتعرض المستمر للرطوبة أثناء العمل المنزلي أو التعرض للمواد الكيميائية المخرشة أو الرضوض أثناء العمل. الذروة الثانية تشمل المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين (51-60) عامًا (32.3%) وهم الأكثر إصابةً بفطار أظفار القدمين فمع التقدم في العمر يقل الاهتمام بالأظفار وتتراجع مناعة الفرد والتروية الدموية في القدمين.

في دراسة [18] Gupta *et al.* كانت الفئة العمرية الأكثر إصابة هي بين 21-40 سنة بنسبة 27.6 %، أما في دراسة Aghamirian في إيران [16] كانت الفئة العمرية الأكثر إصابة هي بين 40–49 سنة. في دراسة Soltani *et al* في طهران عام 2015 [17] كانت الفئة العمرية الأكثر إصابة هي 41–60 سنة (40.7%).

4–توزع مرضى فطار الأظفار حسب مدة الإصابة

جدول *3*– توزع مرضى فطار الأظفار حسب مدة الإصابة

مدة الإصابة	عدد المرضى	النسبة المئوية
<شهر	0	0%
شهر إلى سنة	14	22.6%
> سنة	48	77.4%
المجموع	62	100

معظم مرضى الدراسة (77.4%) كانت قد حدثت لديهم الإصابة منذ أكثر من سنة، كما أن غالبية هؤلاء المرضى قد خضعوا سابقاً للعلاج بالمضادات الفطرية في مرحلة ما دون الوصول إلى الشفاء. في دراسة T. Isber *et al*. في سوريا عام 2007 [8] كانت نسبة الإصابات التي تعدت مدتها السنة 58.07%. إن الاستخدام العشوائي للمضادات الفطريات قد يكون سبباً رئيسياً لفشل العلاج لدى المرضى إضافة إلى النكس وعدم الالتزام بالخطة العلاجية المقررة وإيقافها بشكل مبكر نظراً لكون الخطة العلاجية لفطار الأظفار طويلة الأمد وتحتاج إلى المتابعة والالتزام.

5–توزع مرضى فطار الأظفار حسب العامل المسبب

جدول 4–توزع مرضى فطار الأظفار حسب العامل المسبب

العامل الممرض	عدد المرضى	النسبة المئوية
فطور خيطية	28	45.2%
خمائر	24	38.7%
عفن غير جلدي	10	16.1%
المجموع	62	100%

توصلنا في دراستنا إلى أن الفطريات الجلدية هي العامل الممرض المسبب الرئيسي لفطار الأظفار بشكل عام بنسبة 45.2% تليها الخمائر بنسبة 38.7 % والإصابات المسببة بالعفن 16.1%.

وبمقارنة هذه النتائج بنتائج دراسة L.Ameen *et al.* في سورية عام 2014 [19] نجد أنها تتوافق معها من حيث أن الفطريات الجلدية هي العامل المسبب الرئيسي لفطار الأظفار بنسبة 61.9%. كما توافقت دراستنا مع دراسة Aghamirian في إيران [16] حيث كانت الفطريات الجلدية هي العوامل الفطرية المسببة الأكثر شيوعاً بنسبة 50% والخمائر بنسبة 46.8%، والعفن الرمي بنسبة 3.2%. من بين الخمائر، كانت المبيضات البيضاء 58.6% هي الأكثر شيوعًا.

اختلفت نتائج دراستنا عن نتائج دراسةHashemi في طهران عام 2009 [20] فقد وجد أن الخمائر هي العامل المسبب الرئيسي لفطار الأظفار بنسبة 59.7% تليها الفطريات الجلدية بنسبة 21.3%. كما اختلفت نتائج دراسة Soltani *et al*. في طهران عام 2015 [17] عن نتائج دراستنا بأن الخمائر هي مسببات العدوى الأكثر شيوعًا المعزولة من 25 (71.4%) مريضًا، يليها العفن غير الجلدي في 6 (17.1%) والفطريات الجلدية في 4 (11.5%) من المرضى. وفي دراسة Bedaiwy *et al*. عام 2016 [21] كانت الخمائر هي العامل المسبب الرئيسي لفطار الأظفار بنسبة 56%. في دراسة Gupta *et al*. في الهند عام كانت نسبة الإصابة بالخمائر والفطريات الجلدية متماثلة (40.8%) في حين كانت نسبة الإصابة بالعفنيات (18%) [18] وفسر ارتفاع نسبة الإصابة بالعفنيات إلى وجود المزارعين ضمن عينة الدراسة وهم الفئة الأكثر تماسًا مع التربة والعوامل الممرضة والرمية المتواجدة فيها. قد يشير هذا الاختلاف في نسب العوامل الممرضة المسببة لفطار الأظفار إلى اختلاف السلالات الممرضة المنتشرة بحسب المنطقة الجغرافية تبعاً لتبدل المناخ والبيئة والظروف الصحية والاجتماعية وأيضا المهنية والثقافية إضافة إلى اختلاف الفترة الزمنية والتغيرات الديمغرافية المستمرة التي تطرأ على المجتمعات، إضافة لاختلاف حجم عينات الدراسة.

6-توزع مرضى فطار الأظفار بحسب المهنة

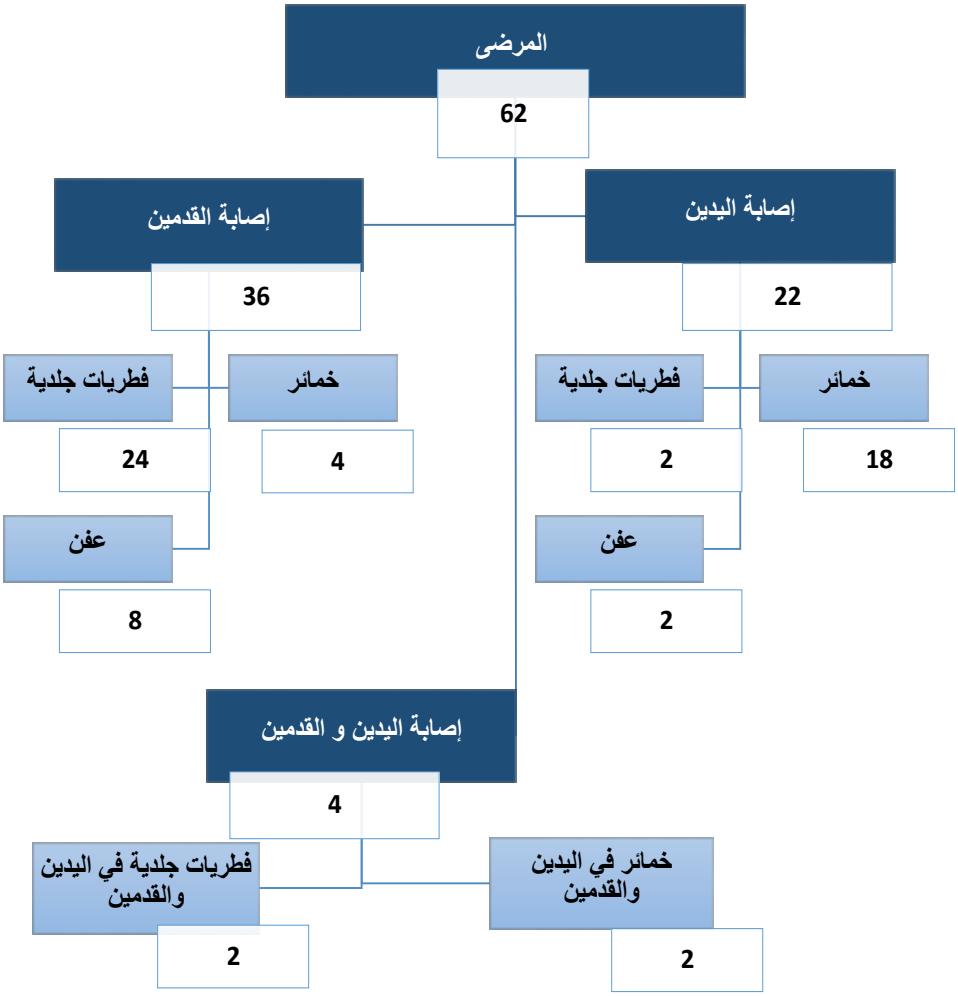
جدول 5: توزع مرضى فطار الأظفار بحسب المهنة

المهنة	عدد المرضى	النسبة المئوية
ربات المنزل	20	32.3%
المزارعون	10	16%
الطلاب	15	24.2%
أفراد الجيش	4	6.5%
مهن مختلفة	13	21%

شكلت ربات المنزل النسبة الأكبر من بين المهن المسجلة للمصابين (32.3 %) وقد يفسر ذلك بقيامهن بالأعمال المنزلية التي تتطلب التعرض المستمر للرطوبة مثل غسيل الملابس وتنظيف المنزل تتوافق هذه النتيجة مع دراسة Bedaiwy *et al*. في مصر [21]. قد تكون إصابات المزارعين بالفطار الظفري مرتبطة بتماسهم المباشر مع التربة ومكوناتها المختلفة ومع الحيوانات. الإصابات بين أفراد الجيش قد تتعلق بارتدائهم للأحذية المغلقة ولفترات طويلة إضافة لتعرضهم بشكل أكبر للرضوض.

في دراسة Gupta *et al*. في الهند كان انتشار الفطار الظفري أكبر لدى المزارعين وموظفي المكاتب 26% كما شكلت ربات المنزل نسبة 10% من المرضى [18].

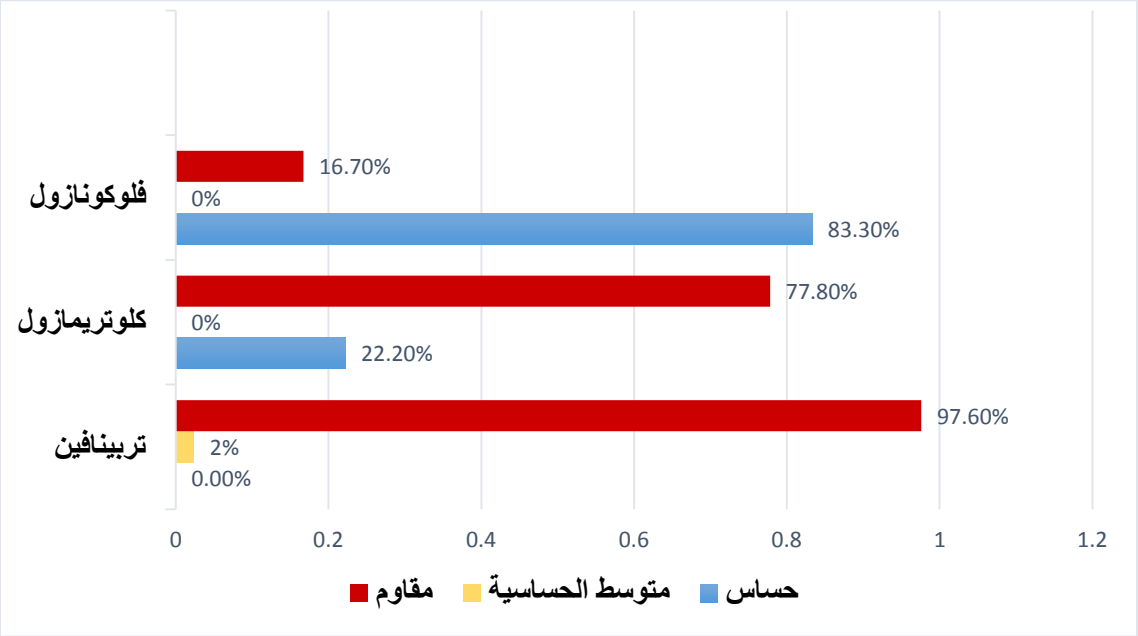
7-توزع العدوى الفطرية حسب مكان الإصابة والعامل الممرض



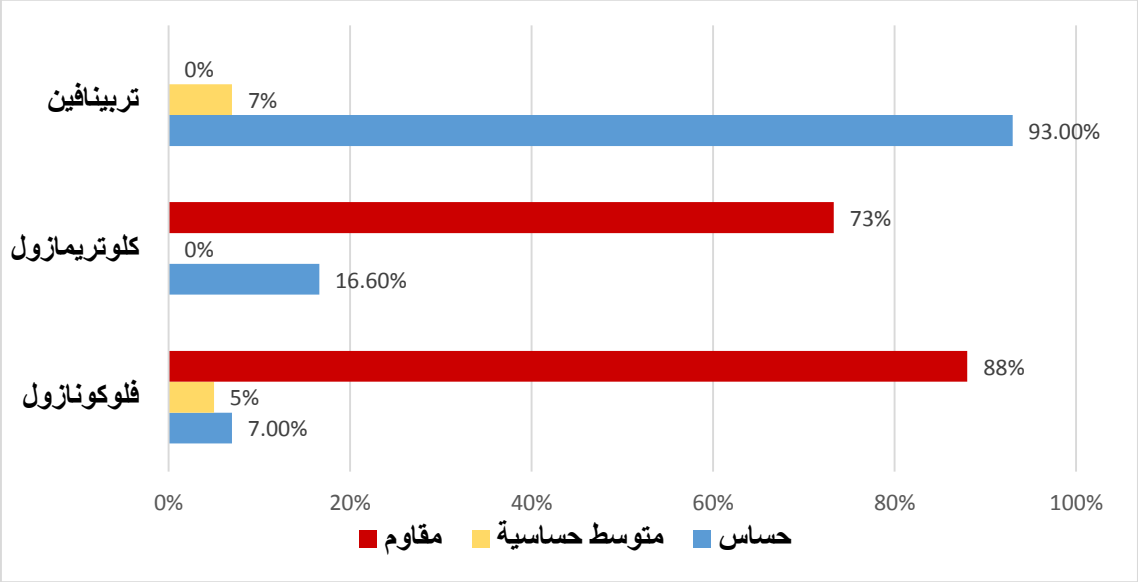
رسم توضيحي 1: توزع العدوى الفطرية حسب مكان الإصابة والعامل الممرض

نجد أن الخمائر شكلت العامل الممرض الرئيسي في أظفار اليدين، بينما شكلت الفطور الجلدية العامل الممرض الرئيسي في أظفار القدمين. تتوافق هذه النتيجة مع دراسة L.Ameen [19] حيث وجدت أن نسبة الخمائر في أظفار اليدين بلغت 50 % من الفطور المعزولة، ونسبة الفطور الجلدية 42.3% أما في أظفار القدمين فبلغت نسبة الفطور الجلدية 74.4 % ونسبة الخمائر 7.7 % [18].

8-نتائج اختبار الحساسية على المضادات الفطرية



الشكل 3-نتائج اختبار حساسية الخمائر المسببة للفطار الظفري على المضادات الفطرية



الشكل 4-نتائج اختبار حساسية الفطريات الجلدية المسببة للفطار الظفري على المضادات الفطرية

جدول 4: فاعلية تربينافين حسب كل نوع من أنواع الفطور

Report				
نتيجة_الزرع	تربينافين	Mean	N	Std. Deviation
خمائر	مقاوم	1.00	21	000.
	متوسط الحساسية	1.00	3	000.
	Total	1.00	24	000.
فطريات جلدية	متوسط الحساسية	2.00	2	000.
	حساس	2.00	26	000.
	Total	2.00	28	000.

جدول 5: فاعلية فلوكونازول حسب كل نوع من أنواع الفطور

Report				
نتيجة_الزرع	فلوكونازول	Mean	N	Std. Deviation
	مقاوم	1.00	4	000.
خمائر	متوسط الحساسية	1.00	1	.
	حساس	1.00	19	000.
	Total	1.00	24	000.
	مقاوم	2.00	23	000.
فطريات جلدية	متوسط الحساسية	2.00	2	000.
	حساس	2.00	3	000.
	Total	2.00	28	000.

جدول 6: فعالية كلوتريمازول حسب كل نوع من أنواع الفطور

Report				
نتيجة_الزرع	كلوتريمازول	Mean	N	Std. Deviation
	مقاوم	1.00	18	000.
خمائر	متوسط الحساسية	1.00	2	000.
	حساس	1.00	4	000.
	Total	1.00	24	000.
	مقاوم	2.00	25	000.
فطريات جلدية	متوسط الحساسية	2.00	3	000.
	Total	2.00	28	000.

من الشكل (3) نلاحظ في نتائج اختبار الحساسية أن نسبة 97% من الخمائر المسببة لفطار الأظفار كانت مقاومة لتربينافين في حين كان فلوكونازول هو الأكثر فعالية تجاه هذه الخمائر بنسبة 83.3 %. على العكس من ذلك، كان فلوكونازول أقل فعالية تجاه الفطريات الجلدية حيث كانت الفطريات الجلدية مقاومة له بنسبة 88%. كلوتريمازول كان أقل فعالية من كل من فلوكونازول تجاه الخمائر وتربينافين تجاه الفطريات الخيطية وكانت الفروق في الفعالية تجاه الفطريات الجلدية والخمائر ذات أهمية إحصائية ($p\leq0.05$) جداول (6,7,8).

توافقت نتائج دراستنا مع نتائج الدراسة Y.Oz *et al* في تركيا [22] والتي كانت نتيجتها أن فلوكونازول هو المضاد الفطري الأقل فعالية تجاه الفطريات الجلدية بأعلى قيم للتركيز الأدنى المثبط Minimum inhibitory concentration (MIC)) ، بينما كان تربينافين هو الأكثر فعالية تجاهها. أشارت دراستها أيضاً إلى ان تربينافين أقل فعالية تجاه الخمائر مقارنة بالفطريات الجلدية حيث زادت قيم MIC.

في دراسة Shalaby *et al*. في مصر عام 2016 [23] كان المضاد الفطري الأكثر فعالية تجاه الفطريات الجلدية هو كلوتريمازول يليه ميكونازول بينما كانت 94% من الفطريات الجلدية مقاومة لفلوكونازول وهو ما يتوافق مع دراستنا بكون فلوكونازول ضعيف الفعالية تجاه الفطريات الجلدية ويختلف معها بكون كلوتريمازول ضعيف الفعالية تجاهها. وفي دراسة Eba *et al*. في الكاميرون [24] وجدوا أن المضاد الفطري الأكثر فعالية تجاه الفطريات الجلدية هو ميكونازول يليه أمفوتريسين في حين كان ايتراكونازول هو الأقل فعالية.

يمكن تفسير اختلافات نتائج الحساسية بين الدراسات باختلاف سلالات العوامل المسببة للفطار الظفري باختلاف المنطقة الجغرافية والمناخ السائد إضافة إلى اختلاف المرحلة الزمنية كما قد يكون للعوامل الأخرى كالعرق دور في هذا

الاختلاف مما يؤدي إلى اختلاف حساسية السلالات الفطرية تجاه المضادات الفطرية وهذا ما يؤكد أهمية تتبع حساسية السلالات المنتشرة تجاه المضادات الفطرية بشكل مستمر.

الاستنتاجات والتوصيات

- الفطريات الجلدية هي العامل المسبب الأكثر شيوعاً لفطار أظفار الأباخس والأصابع في منطقتنا تليه الخمائر ثم العفن.
- الإناث أكثر إصابة بفطار أظفار الأصابع مقارنة بالذكور.
- الذكور أكثر إصابة بفطار أظفار الأباخس منه في اليدين.
- الفلوكونازول ضعيف الفعالية تجاه الفطريات الجلدية المسببة لفطار الأظفار.
- الفلوكونازول هو المضاد الفطري الأكثر فعالية تجاه الخمائر المسببة لفطار الأظفار.
- المضاد الفطري كلوتريمازول ضعيف الفعالية تجاه كل من الخمائر والفطريات الجلدية.
- التربينافين ضعيف الفعالية تجاه الخمائر، لكنه الأكثر فعالية تجاه الفطريات الجلدية المسببة لفطار الأظفار.
- قد يفشل العلاج المضاد للفطريات سريريًا، بسبب استخدام المضاد الفطري غير المناسب نتيجة الوصف التجريبي للمضادات الفطرية دون التأكد من العامل الممرض وفعالية المضاد الفطري تجاهه.
- محليًا، لا يوجد اهتمام كاف بالإصابات الفطرية بشكل عام واقتصار الاختبارات على سلبية او إيجابية وجود إصابة فطرية دون الاهتمام بتحديد العوامل الممرضة أو مدى فعالية أدويتنا تجاهها، إن عزل وتحديد الفطريات أمر مهم للعلاج الفعال للفطار الظفري.

وبناءً على هذه الدراسة نوصي بما يلي:

- أن يكون علاج فطار الأظفار فرديًا على أساس المريض، درجة إصابة الأظفار، العامل الممرض، الأمراض المصاحبة، الأدوية المصاحبة، التكلفة، والخطوط العلاجية المثبتة.
- أن يصبح الزرع الفطري وتحري العامل المسبب للعدوى إجراءً متوفراً في المخابر والمستشفيات.
- توعية وتثقيف المرضى حول فطار الأظفار وأهمية الالتزام بالخطة العلاجية طويلة الأمد تفاديًا للنكس.
- تحري فعالية المضاد الفطري تجاه العامل الممرض قبل بدء العلاج لضمان فعالية العلاج وتفادي النكس المتكرر.
- إجراء دراسات لاحقة تتابع مدى توافق الاختبارات في الزجاج مع الاستجابة السريرية للعلاج.

Reference

1. Hendrickson, J.A., et al., *Antifungal resistance: a concerning trend for the present and future.* Current infectious disease reports, 2019. **21**: p. 1-8.

2. سليمان، ف.، ي. زريق and ,ن. موسى، مراقبة وتقييم الفعالية المضادة للجراثيم لمحاليل البوفيدون اليودي الشائعة في السوق المحلية. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية- سلسلة العلوم الصحية، 2016. **37**(6).

3. يازجي، هـ.، ي. زريق and ,م. الصعبي، دراسة انتشار المقاومة للكليندامايسين والإريترومايسين عند المكورات العنقودية المذهبة في مشفى تشرين الجامعي: دراسة ميدانية. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية- سلسلة العلوم الصحية، 2021. **43**(2).

4. Stewart, C.R., et al., *Effect of onychomycosis and treatment on patient-reported quality-of-life outcomes: A systematic review*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2021. **85**(5): p. 1227-1239.
5. Thomas, J., et al., *Toenail onychomycosis: an important global disease burden.* J Clin Pharm Ther, 2010. **35**(5): p. 497-519.
6. Ismail, M.T. and A. Al-Kafri, *Epidemiological survey of dermatophytosis in Damascus, Syria, from 2008 to 2016.* Current medical mycology, 2016. **2**(3): p. 32.
7. Aggarwal, R., et al., *Treatment and management strategies of onychomycosis.* J Mycol Med, 2020. **30**(2): p. 100949.
8. حسن، ف.، م. اسماعيل and ,ت. اسبر، دراسة علاجية مقارنة في فطارات الأظافر Tishreen University Journal . –Medical Sciences Series, 2019. **29**(1).
9. Lipner, S.R. and R.K. Scher, *Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. **80**(4): p. 835-851.
10. Kibbler, C.C., et al., *Oxford Textbook of Medical Mycology*. 2018.
11. Kidd, S., *Descriptions of medical fungi / Sarah Kidd, Catriona Halliday, Helen Alexiou and David Ellis*, ed. C.L. Halliday, H. Alexiou, and D. Ellis. 2016, [Adelaide, South Australia]: Published by authors.
12. مقصود، د.، ح. سحر and ,ن. ثورة، مقارنة بين الاستخدام الفموي و المهبلي لمضادات الفطور الإيميدازول و الترياز ول في علاج داء المبيضات الفرجي المهبلي غير المختلط. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية– سلسلة العلوم الصحية، 2022. **44**(3).595–613. p. 595–613 :
13. الخيّر، ع.ا and .أ. سليمان، دراسة انتشار فطور الأظفار لدى مرضى الصّداف. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية– سلسلة العلوم الصحية، 2015. **36**(5).
14. Lipner, S.R. and R.K. Scher, *Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2019. **80**(4): p. 853-867.
15. Tchernev, G., et al., *Onychomycosis: modern diagnostic and treatment approaches.* Wiener Medizinische Wochenschrift (1946), 2012. **163**(1-2): p. 1-12.
16. Aghamirian, M.R. and S.A. Ghiasian, *Onychomycosis in Iran: epidemiology, causative agents and clinical features.* Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi, 2010. **51**(1): p. 23-29.
17. Soltani, M., et al., *A study of onychomycosis in patients attending a dermatology center in Tehran, Iran.* Journal de mycologie medicale, 2015. **25**(2): p. e81-e87.
18. Mudita Gupta, M.G., et al., *Onychomycosis: clinico-mycologic study of 130 patients from Himachal Pradesh, India.* 2007.
19. Lama, A., D. Saleh, and A. Abeer, *Causative agents of onychomycosis in patients seen in dermatology and venereal diseases hospital in Damascus.* 2014.
20. Hashemi, S., et al., *Onychomycosis in Tehran: mycological study of 504 patients.* Mycoses, 2010. **53**(3): p. 251-255.
21. Bedaiwy, M.Y., et al., *Epidemiology, causative agents and clinical features of onychomycosis in El-Gharbia governorate.* Egyptian Journal of Botany, 2017. **57**(7th International Conf.): p. 187-196.
22. Oz, Y., et al., *Prevalence and epidemiology of tinea pedis and toenail onychomycosis and antifungal susceptibility of the causative agents in patients with type 2 diabetes in Turkey*. International Journal of Dermatology, 2017. **56**(1): p. 68-74.
23. Shalaby, M.F., A.N. El-Din, and M.A. El-Hamd, *Isolation, Identification, and In Vitro Antifungal Susceptibility Testing of Dermatophytes from Clinical Samples at Sohag University Hospital in Egypt.* Electron Physician, 2016. **8**(6): p. 2557-67.
24. Eba, M., et al., *Onychomycosis in diabetic patients in Fako Division of Cameroon: prevalence, causative agents, associated factors and antifungal sensitivity patterns.* BMC research notes, 2016. **9**: p. 1-8.