ارزیابی اثرات ضدقارچی داروهای گریزئوفولوین و تربینافین علیه برخی از گونه‌های شایع درماتوفیتی در شرایط آزمایشگاهی

نسرین امیررجب[۱]، دکتر معصومه شمس قهفرّخی[۲*]، دکتر علی قجری[۳]، دکتر مهدی رزاقی ابیانه[۴]

۱- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز ۲- گروه قارچ شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس ۳- گروه انگل‌شناسی و قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی۴- بخش قارچ شناسی، انستیتو پاستور ایران

Title: *In vitro antifungal activities of griseofulvin and terbinafine against common dermatophytes*

Authors: *Amirrajab N, (MSc); Shams-Ghahfarokhi M, (PhD); Ghajari A, (PhD); Razzaghi-Abyaneh M, (PhD).*

Introduction: *Dermatophytes are a group of keratinophilic fungi with the ability to invade and parasitize the non-living cornified layer of the skin, where they are localized to the stratum corneum. In this study, in vitro activities of two known antifungal drugs, terbinafine (TBF) and griseofulvin (GR), were tested against reference and native dermatophyte strains.*

Methods: *Agar dilution method was used for determining the anti-dermatophyte activities of the two compounds. The fungi were cultured on sabouraud dextrose agar in presence of different concentrations of the selected compounds.*

Results: *All compounds inhibited the growth of all examined fungi in a dose-dependent manner. The minimal inhibitory concentrations (MICs) of TBF and GR were determined in the range of 0.005-0.163 μg/ml and 0.78-12.5 μg/ml for all tested dermatophytes, respectively. The MFC values of above compounds were measured as 0.33 μg/l, 25-200 μg/ml, accordingly.*

Conclusion: *TBF showed the highest antifungal activites against Microsporum canis MC-1 and Microsporum gypseum PTCC 5069, where as GR exerted extreme point activity against Microsporum canis MC-1 and Epidermophyton fluccosum EF-1. Terbinafine was shown to be fungicidal at a concentration of 0.165 μg/ml and have suitable antifungal activities in very low concentrations as compared with GR, against T. mentagrophytes, T. rubrum, M. gypseum and E. fluccosum.*

Keywords: *Dermatophytes, antifungal drugs, terbinafine, griseofulvin.*

Hakim 2006;9(1): 28-33.

* نویسنده مسؤول: تهران، تقاطع بزرگراه‌های جلال آل احمد و شهید چمران، دانشگاه تربیت‌مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه قارچ‌شناسی تلفن:۸۸۰۱۱۰۰۱، نمابر:۸۸۰۰۶۵۴۴
پست الکترونیک: shamsm@modares.ac.ir

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2025-02-10]

چکیده

مقدمه: *درماتوفیت‌ها گروه تخصص یافته‌ای از قارچ‌های کراتینوفیلیک هستند که قادر به تهاجم در نواحی غیرزنده شاخی پوست تحت عنوان استراتوم کورنئوم می‌باشند. در تحقیق حاضر، اثرات ضد قارچی دو داروی تربینافین وگریزئوفولوین بر علیه استرین‌های استاندارد و بومی درماتوفیت‌ها در شرایط آزمایشگاهی بررسی گردید.*

روش کار: *روش تهیه رقت در آگار جهت تعیین فعالیت ضدقارچی ترکیبات فوق الذکر مورد استفاده قرار گرفت. استرین‌های قارچی در حضور غلظت‌های مختلف ترکیبات مذکور در محیط سابورو دکستروز آگار کشت داده شدند و مقادیر MIC و MFC هر یک از آنها به طور جداگانه تعیین شد.*

یافته‌ها: *تمامی ترکیبات مورد استفاده، رشد کلیه درماتوفیت‌ها را از طریق وابسته به غلظت مهار کردند. مقادیر MIC تربینافین و گریزئوفولوین برای تمامی درماتوفیت‌های تحت بررسی به ترتیب در محدوده ۰/۱۶۵-۰/۰۰۵ میکروگرم در میلی‌لیتر و ۱۲/۵-۰/۷۸ میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد. مقادیر MFC ترکیبات مذکور نیز به ترتیب برابر ۰/۳۳ میکروگرم در میلی‌لیتر و ۲۰۰-۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین شد.*

نتیجه‌گیری: *براساس نتایج بدست آمده در تحقیق حاضر، تربینافین بیشترین تاثیر ضدقارچی را بر علیه میکروسپوروم کانیس MC-۱ و میکروسپوروم جیپسئوم PTCC ۵۰۷۰ نشان داد؛ در حالی که حداکثر فعالیت گریزئوفولوین بر علیه میکروسپوروم کانیس MC-۱ و اپیدرموفیتون فلوکوزوم EF-۱ گزارش گردید. در مجموع حداقل غلظت کشندگی داروی تربینافین در غلظت ۰/۱۶۵ میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد و دارو فعالیت ضدقارچی مناسبی را در غلظت‌های بسیار پایین‌تر در مقایسه با گریزئوفولوین علیه درماتوفیت‌های تحت مطالعه شامل تریکوفیتون منتاگروفایتس، تریکوفیتون روبروم، میکروسپوروم جیپسئوم و اپیدرموفیتون فلوکوزوم نشان دادند.*

گل‌واژگان: *درماتوفیت‌ها، داروهای ضدقارچی، تربینافین، گریزئوفولوین.*

مقدمه

درماتوفیت‌ها گروه تخصص یافته‌ای از قارچ‌ها هستند که بافت‌های کراتین‌دار انسان و سایر مهره‌داران را مورد تهاجم قرار داده و موجب بروز عفونت‌های سطحی- جلدی تحت عنوان درماتوفیتوزیس می‌شوند. درماتوفیت‌ها در سه جنس *میکروسپوروم*، *تریکوفیتون* و *اپیدرموفیتون* قرار می‌گیرند (۳-۱). در سال‌های اخیر تعداد عفونت‌هایی که به‌وسیله این قارچ‌ها ایجاد می‌شود درحال افزایش است. این امر به‌خصوص در افرادی که سیستم ایمنی آنها دچار نقصان می‌باشند موجب ایجاد ضایعات غیرتیپیک شدید و پیشرفته می‌گردد (۴ و ۵). ضایعات جلدی درماتوفیتوزیس به‌طور معمول به درمان‌های ضدقارچی موضعی پاسخ می‌دهند، هرچند در درمان عفونت‌های شدید و موارد کچلی پا و ناخن، درمان‌های موضعی بی‌ارزش است. همچنین در مواردی که بیماری به فرم مزمن تبدیل می‌شود، درمان‌های معمول با داروهای ضدقارچی به‌خوبی پاسخ نمی‌دهند (۳-۱). در سال‌های اخیر تعدادی از داروهای ضدقارچی مؤثر جهت درمان بکار گرفته شده‌اند. در میان این داروها می‌توان به داروهای گروه آلیل‌آمین به‌ویژه تربینافین و آزول‌های مختلف نظیر ایتراکونازول، فلوکونازول و اخیراً وریکونازول اشاره کرد. هرچند فعالیت ضدقارچی این داروها علیه برخی از استرین‌های درماتوفیتی رضایت‌بخش گزارش شده است با این‌حال بکارگیری این داروها در مورد محدودهٔ وسیعی از گونه‌های درماتوفیتی با منشأ جغرافیایی مختلف جهت نتیجه‌گیری نهایی توصیه شده است (۸-۶). تا سال‌های اخیر در کشور ما جهت درمان اشکال بالینی درماتوفیتوزیس از داروی گریزئوفولوین استفاده می‌شد، اما به‌دلیل عوارض جانبی متعدد دارو از جمله سردرد، تهوع، سرگیجه، دورهٔ طولانی مصرف و همچنین عدم توانایی دارو در از بین بردن کامل عناصر قارچی (این دارو دارای اثرات متوقف

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2025-02-10]

کنندگی رشد[1] درماتوفیت‌ها است) محدودیت‌هایی در استفاده از آن بوجود آمده است. همچنین در برخی از استرین‌ها و گونه‌های درماتوفیتی، موارد مقاومت نسبت به این دارو گزارش شده و بدین‌ترتیب عدم بهبودی و عودهای مکرر بیماری مشاهده شده است (۳-۱و ۹ و ۱۰).

در میان داروهای ضدقارچی مورد استفاده در درمان درماتوفیتوزیس، داروی تربینافین نسبتاً جدید و وسیع‌الطیف می‌باشد و اثرات مطلوب آن علیه درماتوفیت‌ها و سایر قارچ‌های رشته‌ای به اثبات رسیده است. این دارو از جمله داروهای متعلق به گروه آلیل‌آمین‌ها است که فعالیت خود را از طریق مهار فعالیت آنزیمی به نام اسکوالن اپوکسیداز در مسیر بیوسنتز ارگوسترول در قارچ‌ها اعمال می‌کند. از آنجایی‌که تأثیر داروهای ضدقارچی عموماً وابسته به دوز دارو و استرین قارچ مورد بررسی می‌باشد و از طرف دیگر وقوع پدیده‌های مقاومت دارویی در میان درماتوفیت‌ها نیز گزارش شده است (۱۴-۱۱)، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر ضدقارچی داروی تربینافین بر روی برخی از مهم‌ترین گونه‌های درماتوفیتی شایع در ایران در شرایط آزمایشگاهی برطبق روش رقیق‌سازی در آگار و مقایسه اثرات آن با فعالیت ضددرماتوفیتی گریزئوفولوین انجام گرفته است. نتایج حاصل براساس نوع داروی ضدقارچی مورد استفاده در میان درماتوفیت‌های تحت بررسی، مورد بحث قرار گرفته است.

روش کار

ارگانیسم‌ها: در تحقیق حاضر تعداد پنج ایزوله از گونه‌های درماتوفیتی بومی ایران شامل *تریکوفیتون منتاگروفایتس* TM-۱، *تریکوفیتون روبروم* TR-۱، *میکروسپوروم کانیس* MC-۱، *میکروسپوروم جیپسئوم* MG-۱ و *اپیدرموفیتون فلوکوزوم* EF-۱ جداسازی شده از بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس به همراه سه گونه استاندارد *تریکوفیتون روبروم* PTCC ۵۱۴۳، *میکروسپوروم کانیس* PTCC ۵۰۶۹ و *میکروسپوروم جیپسئوم* PTCC ۵۰۷۰ (تهیه شده از مرکز کلکسیون قارچ‌ها و باکتری‌های صنعتی و عفونی وابسته به سازمان پژوهش‌های علمی- صنعتی ایران) جهت انجام تست‌های حساسیت دارویی نسبت به داروهای ضدقارچی گریزئوفولوین و تربینافین مورد استفاده قرار گرفتند (۱۵ و ۱۶). جهت تشخیص هر یک از گونه‌ها از تست‌های تشخیصی براساس ویژگی‌های مورفولوژی ماکرو و میکروسکپی، توانایی تولید اوره آز، تولید پیگمان در محیط کورن میل آگار، تست سوراخ کردن مو و ... استفاده گردید.

تهیه سوسپانسیون قارچی جهت تلقیح: سوسپانسیون یکنواختی از کشت‌های ۱۴ روزهٔ هر یک از درماتوفیت‌های کشت داده شده بر روی محیط سابورو دکستروز آگار، با استفاده از سرم فیزیولوژی استریل حاوی ۰/۵ درصد توئین ۸۰ تهیه گردید. سوسپانسیون حاصل به منظور حذف ذرات اضافی و قطعات هایفی از چند لایه تنظیف استریل عبور داده شد و بدین‌ترتیب اسپورهای قارچی جداسازی و جمع‌آوری شدند. سوسپانسیون حاوی اسپور در لوله‌های استریل جمع‌آوری شده و تعداد اسپورها در میلی‌لیتر با استفاده از لام نئوبار شمارش گردید. نهایتاً غلظتی معادل 10^3 cfu/ml از هر یک از گونه‌ها به‌دنبال انتقال حجم مشخصی از سوسپانسیون‌های قارچی به محیط کشت سابورو دکستروز آگار و شمارش تعداد کلنی‌ها آماده گردید.

تهیه محلول‌های دارویی: جهت تهیه استوک دارویی، چهار میلی‌گرم از پودر گریزئوفولوین (داروپخش) و یک میلی‌گرم از پودر تربینافین (شرکت نوارتیس) به‌طور جداگانه در یک میلی‌لیتر حلال دی‌متیل سولفوکساید[2] تهیه گردید و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری شد. محلول‌های دارویی در حجم‌های ۱۰۰ میکرولیتری در ویال‌های استریل تقسیم گردیده و تا زمان استفاده در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

جهت تعیین حساسیت درماتوفیت‌های مورد بررسی با استفاده از روش رقیق‌سازی در آگار[3]، رقت‌های متوالی دو برابر از هر یک از داروها در حجم نهایی یک میلی‌لیتر در سرم فیزیولوژی استریل تهیه گردید. غلظت‌های دارویی برای گریزئوفولوین و تربینافین به ترتیب در محدودهٔ ۲۰۰-۰/۷۸ و ۰/۶۶-۰/۰۰۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تهیه و مورد استفاده قرار گرفت.

یک میلی‌لیتر از هر یک از رقت‌های دارویی حاصل در پلیت‌های شیشه‌ای استریل با قطر ۱۰ سانتی‌متر ریخته شد. سپس یک میلی‌لیتر از سوسپانسیون قارچی حاوی 10^3cfu/ml اسپور به همراه ۲۵ میلی‌لیتر محیط کشت سابورو دکستروز آگار مذاب با دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد به پلیت‌های حاوی رقت‌های دارویی اضافه شد و محتویات پلیت‌ها به آرامی یکنواخت گردید. هر یک از رقت‌های دارویی به صورت سه‌تایی تهیه گردید و از بیشترین غلظت دی‌متیل سولفوکساید بدون حضور دارو به‌عنوان

[1] - Fungistatic

[2] - DMSO

[3] - Agar dilution method

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2025-02-10]

کنترل حلال استفاده شد. پلیت‌ها به مدت ۱۴ روز در دمای ۲۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و تعداد کلنی‌ها در طی این مدت شمارش گردید. سپس با استفاده از روش‌های آماری SPSS میزان MIC و MFC هر یک از داروهای مورد آزمایش تعیین گردید.

یافته‌ها

نحوه محاسبه مقادیر MIC و MFC به روش رقت در آگار در تصویر ۱ نشان داده شده است. نتایج حاصل از بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف داروی گریزئوفولوین بر رشد درماتوفیت‌های مورد بررسی نشان داد که این دارو در تمامی غلظت‌های مورد استفاده در محدودهٔ ۰/۷۸ الی ۲۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر قادر به مهار وابسته به غلظت رشد درماتوفیت‌ها می‌باشد (جدول ۱). مهار رشد هر یک از ایزوله‌های مورد بررسی در تمامی غلظت‌های دارو در مقایسه با گروه شاهد (بیشترین غلظت DMSO بدون حضور دارو) از نظر آماری معنادار گزارش گردید ($P<۰/۰۵$).

مقادیر MIC۵۰ دارو در محدودهٔ ۰/۷۸–۱۲/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر برای ایزوله‌های مختلف تعیین گردید. کمترین میزان MIC ۵۰ مربوط به ایزوله‌های *میکروسپوروم کانیس* ۱–MC و *اپیدرموفیتون فلوکوزوم* ۱–EF و بالاترین میزان مربوط به *تریکوفیتون روبروم* ۱–TR بود. کمترین میزان MIC۹۰ مربوط به ایزوله *میکروسپوروم کانیس* ۱–MC برابر ۱۲/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر و بالاترین میزان آن برای دو ایزوله *میکروسپوروم جیپسئوم* ۱–MG و *تریکوفیتون منتاگروفایتس* ۱–TM برابر ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد. مقادیر MFC دارو نیز مشابه مقادیر MIC برای ایزوله‌های مختلف متفاوت بود و در محدودهٔ ۲۰۰–۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش گردید. در مجموع *میکروسپوروم کانیس* ایزوله‌های استاندارد و بالینی و *اپیدرموفیتون فلوکوزوم* ۱–EF به عنوان حساس‌ترین و *تریکوفیتون منتاگروفایتس* ۱–TM و *میکروسپوروم جیپسئوم* ۱–MG به عنوان مقاوم‌ترین گونه‌ها نسبت به اثرات ضدقارچی گریزئوفولوین تعیین گردیدند. در بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف داروی تربینافین بر روی درماتوفیت‌های مورد بررسی نشان داده شد که این دارو در تمامی غلظت‌های مورد استفاده در محدودهٔ ۰/۶۶–۰/۰۰۵ میکروگرم در میلی‌لیتر قادر به مهار با کفایت رشد می‌باشد و این مهار در تمامی غلظت‌های دارو در مقایسه با گروه شاهد از نظر آماری معنادار گزارش گردید ($P<۰/۰۵$) (جدول ۱).

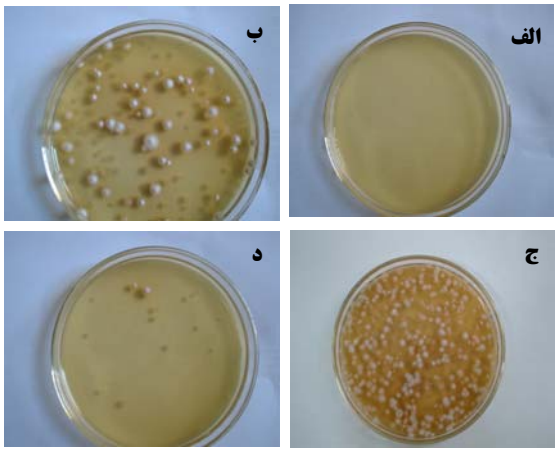
جدول ۱– فعالیت ضدقارچی تربینافین و گریزئوفولوین علیه برخی از ایزوله‌های درماتوفیتی در شرایط آزمایشگاهی*

ارگانیسم	دارو	میزان MIC (برحسب میکروگرم در میلی‌لیتر)			میزان MFC (برحسب میکروگرم در میلی‌لیتر)	گروه شاهد تعداد کل کلنی (CFU)
		میانگین	محدوده	۵۰ درصد	۹۰ درصد	
تریکوفیتون منتاگروفاتیس TM-۱	تربینافین	۰/۰۸۵	۰/۰۰۵–۰/۱۶۵	۰/۰۴۱	۰/۱۶۵	۰/۳۳۰	۱۰۰۰ ± ۵۰/۰۳۰
	گریزئوفولوین	۵۰/۳۹	۰/۷۸–۱۰۰	۳/۱۲	۱۰۰	۲۰۰	۱۰۰۰ ± ۵۰/۰۳
تریکوفیتون روبروم PTCC۵۱۴۳	تربینافین	۰/۰۸۵	۰/۰۰۵–۰/۱۶۵	۰/۰۲۰	۰/۱۶۵	۰/۳۳۰	۱۰۳۰ ± ۶۱/۵۲
	گریزئوفولوین	۱۲/۸۹	۰/۷۸–۲۵	۶/۲۵	۵۰	۱۰۰	۱۰۰۹ ± ۸۷/۷۰
تریکوفیتون روبروم TR-۱	تربینافین	۰/۰۸۵	۰/۰۰۵–۰/۱۶۵	۰/۰۴۱	۰/۱۶۵	۰/۳۳۰	۱۰۳۰ ± ۶۰/۸۲
	گریزئوفولوین	۲۵/۳۹	۰/۷۸–۵۰	۱۲/۵	۵۰–۱۰۰	۲۵	۱۰۰۰ ± ۹۱/۵۱
میکروسپوروم کانیس PTCC5069	تربینافین	۰/۰۸۵	۰/۰۰۵–۰/۱۶۵	۰/۰۴۱	۰/۱۶۵–۰/۳۳۰	۰/۳۳۰	۱۰۰۰ ± ۵۱/۱۰
	گریزئوفولوین	۶/۶۴	۰/۷۸–۱۲/۵	۳/۱۲	۱۲/۵–۲۵	۲۵	۱۰۰۰ ± ۲۷/۳۴
میکروسپوروم کانیس MC-۱	تربینافین	۰/۰۸۵	۰/۰۰۵–۰/۱۶۵	۰/۰۰۵	۰/۱۶۵	۰/۳۳۰	۱۰۰۳ ± ۳۰/۴۰
	گریزئوفولوین	۶/۶۴	۰/۷۸–۱۲/۵	۰/۷۸	۱۲/۵	۱۰۰	۱۰۰۰ ± ۲۱/۲۸
میکروسپورم جیپسئوم PTCC۵۰۷۰	تربینافین	۰/۰۸۵	۰/۰۰۵–۰/۱۶۵	۰/۰۰۵	۰/۱۶۵	۰/۳۳۰	۱۰۰۰ ± ۴۷۱/۶۹
	گریزئوفولوین	۲۵/۳۹	۰/۷۸–۵۰	۱/۵۶	۵۰–۱۰۰	۲۰۰	۱۰۰۰ ± ۴۹/۵۴
میکروسپورم جیپسئوم MG-۱	تربینافین	۰/۰۸۵	۰/۰۰۵–۰/۱۶۵	۰/۰۲۰	۰/۱۶۵–۰/۳۳۰	۰/۳۳۰	۱۰۰۰ ± ۴۸/۲۲
	گریزئوفولوین	۵۰/۳۹	۰/۷۸–۱۰۰	۶/۲۵	۱۰۰	۲۰۰	۱۰۰۰ ± ۳ ۱۰۴/۱۰
اپیدرموفیتون فلوکوزوم EF-۱	تربینافین	۰/۰۸۵	۰/۰۰۵–۰/۱۶۵	۰/۰۴۱	/۱۶۵–۰/۳۳۰	۰/۳۳۰	۱۰۰۰ ± ۴۸/۷۴
	گریزئوفولوین	۶/۶۴	۰/۷۸–۱۲/۵	۰/۷۸	۱۲/۵–۲۵	۲۵	۹۹۹ ± ۷۵/۰۱

* غلظت‌های مختلف دارو در حجم نهایی یک میلی‌لیتر به همراه $۱۰^۳$cfu/ml اسپور قارچی به ۲۵ میلی‌لیتر محیط کشت نیمه مذاب سابورو دکستروز آگار افزوده شد و مقادیر MIC و MFC براساس روش‌های ذکر شده در بخش مواد و روش‌ها تعیین شد. به عنوان کنترل از بالاترین غلظت DMSO بدون حضور دارو استفاده شد. کشت‌ها به مدت ۷ روز در شرایط ساکن در دمای ۲۸ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2025-02-10]

مقادیر MIC۵۰ این دارو برای ایزوله‌های مختلف در محدودهٔ ۰/۰۴۱-۰/۰۰۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین گردید. کمترین مقدار MIC۵۰ برای ایزوله‌های *میکروسپوروم کانیس* MC-۱ و *میکروسپوروم جیپسئوم* PTCC ۵۰۷۰ تعیین گردید. *میکروسپوروم جیپسئوم* MG-۱ و *تریکوفیتون روبروم* PTCC۵۱۴۳، MIC۵۰ برابر ۰/۰۲۰ و مابقی ایزوله‌ها ۰/۰۴۱ میکروگرم در میلی‌لیتر داشتند. میزان MIC ۹۰ دارو در محدودهٔ ۰/۳۳-۰/۱۶۵ میکروگرم در میلی‌لیتر برای ایزوله‌های *میکروسپوروم جیپسئوم* MG-۱، *اپیدرموفیتون فلوکوزوم* EF-۱ و *میکروسپوروم کانیس* PTCC ۵۰۶۹ و برای مابقی ایزوله‌ها برابر ۱۶۵/. میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین گردید. میزان MFC دارو برای تمامی ایزوله‌های مورد بررسی برابر ۰/۳۳۰ میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه گردید.



شکل۱: تعیین میزان MFC (الف) MIC_{50} (ب) MIC_{90} (ج) نسبت به گروه شاهد (د) بر اساس شمارش تعداد کلنی‌ها به روش رقت در آگار

بحث و نتیجه‌گیری

شیوع عفونت‌های قارچی در سال‌های اخیر به‌دلایل مختلف از جمله افزایش وقوع عوامل تضعیف کننده سیستم ایمنی، مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها، کورتیکوستروئیدها و غیره به شدت رو به افزایش گذاشته است و این مسأله انتخاب پروتکل درمانی مؤثر و مناسب را در یک دورهٔ زمانی مشخص اجتناب‌ناپذیر ساخته است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که عفونت‌های با اهمیت قارچی عمدتاً به‌وسیله گونه‌های مقاوم به داروهای ضدقارچی ایجاد می‌شود و نتایج یک درمان ضدقارچی به فاکتورهای مختلف از جمله ویژگی‌های قارچ عامل عفونت، ویژگی‌های داروی ضدقارچی مورد استفاده و سایر فاکتورهای میزبان وابسته است (۳-۱). داروهای ضدقارچی از جنبه‌های مختلف نظیر قابلیت جذب، توزیع و متابولیسم، تداخل دارویی، دارا بودن اثرات متوقف کنندگی رشد یا قارچ‌کشی و میزان دوز مؤثر دارای اهمیت بالینی هستند. درماتوفیت‌ها به عنوان یکی از مهمترین عوامل ایجاد کننده عفونت‌های سطحی- جلدی در انسان و حیوانات مطرح می‌باشند و عفونت‌های ناشی از آنها در ایران از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار است. وقوع موتاسیون در این گروه از قارچها به کرات گزارش شده و به همین دلیل نیز موارد مقاومت دارویی در این قارچها به‌ویژه گونه‌های عامل عفونت‌های مزمن نظیر *تریکوفیتون روبروم* به‌طور روتین گزارش شده است (۸ و ۹). از آنجایی که اکثر داروهای ضدقارچی شناخته شده به‌دلیل تشابه ساختاری قارچها با سلول‌های پستانداری (یوکاریوتیک بودن) دارای اثرات جانبی گسترده به‌ویژه در مصرف مکرر و طولانی مدت می‌باشند، استفاده از ترکیبات ضدقارچی مؤثر با حداقل اثرات جانبی در مورد گونه‌ها و استرین‌های مختلف درماتوفیت‌ها در بهبود بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس حائز اهمیت فراوان است. درهمین رابطه در تحقیق حاضر اثرات مهارکنندگی از رشد دو داروی تربینافین و گریزئوفولوین به عنوان دو داروی با اهمیت در درمان درماتوفیتوزیس با استفاده از روش رقیق‌سازی در آگار بر روی تعدادی از گونه‌های درماتوفیتی بومی ایران مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج به‌دست آمده از تحقیق حاضر نشان داد که مهار نسبی یا کامل رشد درماتوفیت‌های مورد بررسی توسط داروی تربینافین در شرایط آزمایشگاهی از طریق وابسته به غلظت صورت می‌گیرد و رقت‌های بالاتر از ۰/۱۶۵ میکروگرم در میلی‌لیتر این دارو باعث مهار کامل رشد تمامی درماتوفیت‌های مورد بررسی می‌گردد.

در این رابطه حساسیت دو ایزولهٔ *میکروسپوروم کانیس* MC-۱ و *میکروسپوروم جیپسئوم* PTCC ۵۰۷۰ نسبت به داروی تربینافین در محدودهٔ MIC (۰/۱۶۵-۰/۰۰۵ میکروگرم در میلی‌لیتر) بیشتر از سایر ایزوله‌ها گزارش گردید. همچنین *میکروسپوروم جیپسئوم* MG-۱ و *تریکوفیتون روبروم* PTCC ۵۱۴۳ حساسیت متوسطی نسبت به دارو داشتند و چهار درماتوفیت دیگر شامل *تریکوفیتون منتاگروفایتس* TM-۱، *تریکوفیتون روبروم* TR-۱، *میکروسپوروم کانیس* PTCC۵۰۶۹ و *اپیدرموفیتون فلوکوزوم* EF-۱ مقاوم‌تر از سایرین بودند ($P<0.05$). مقادیر MFC تربینافین برای تمامی ایزوله‌ها یکسان (۰/۳۳ میکروگرم در میلی‌لیتر) گزارش گردید. محققین مختلف در بررسی‌های خود اثرات ضددرماتوفیتی تربینافین را به اثبات رسانده‌اند (۱۲و۱۳و ۱۵). نکته قابل توجه این‌که برحسب نوع درماتوفیت تحت بررسی، مقادیر مختلفی از MIC برای دارو

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2025-02-10]

محاسبه گردیده است و در مجموع محدودهٔ MIC بین ۲-۰/۰۳ میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه شده است (۸ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۵). این نتایج با نتایج بدست آمده در تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد.

نتایج حاصل از تأثیر داروی گریزئوفولوین بر رشد درماتوفیت‌های مورد مطالعه نیز نشان داد که این دارو قادر به مهار نسبی یا کامل رشد درماتوفیت‌ها از طریق وابسته به غلظت می‌باشد. هم مقادیر MIC و هم مقادیر MFC دارو برای درماتوفیت‌های تحت بررسی، متفاوت گزارش گردید. البته این مقادیر در مورد هر ایزوله با هم هم‌خوانی داشت. براین اساس میزان حساسیت *میکروسپوروم کانیس* MC-۱ و *اپیدرموفیتون فلوکوزوم* EF-۱ بیش از سایرین گزارش گردید. دو ایزولهٔ *تریکوفیتون روبروم* و همچنین *میکروسپوروم جیپسئوم* MG-۱ مقاومت بیشتری از سایر ایزوله‌ها در برابر دارو از خود نشان دادند ($P<0.05$). همانند تربینافین، مقادیر متفاوتی از MIC برای گریزئوفولوین برحسب نوع درماتوفیت تحت بررسی محاسبه گردید و در مجموع محدودهٔ MIC دارو بین ۱۰۰-۰/۷۸ میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش گردید.

براساس نتایج بدست آمده در تحقیق حاضر، میانگین MIC گریزئوفولوین برای درماتوفیت‌های تحت بررسی در مقایسه با تربینافین بسیار بالاتر و در حدود ۲۷۰ برابر (۲۳/۰۴ در برابر ۰/۰۸ میکروگرم در میلی‌لیتر) گزارش گردید. این مسأله با نتایج بدست آمده توسط سایر محققین هم‌خوانی نسبی دارد و نشان می‌دهد که حساسیت درماتوفیت‌ها در مقابل تربینافین به مراتب بیشتر از گریزئوفولوین می‌باشد (۱۴- ۱۲). به همین دلیل نیز جایگزین داروی گریزئوفولوین توسط تربینافین در برنامه‌های درمانی روتین درماتوفیتوزیس توصیه می‌گردد. در مجموع، تحقیق حاضر نشان داد که علی‌رغم تاثیر مهاری دو داروی گریزئوفولوین و تربینافین بر رشد درماتوفیت‌های مختلف، این تأثیر از نوع وابسته به گونه و حتی وابسته به استرین قارچ می‌باشد و بدین ترتیب امکان یک نتیجه‌گیری کلی در این رابطه به بررسی‌های جامع‌تر با استفاده از تعداد بیشتری از گونه‌ها و استرین‌های درماتوفیتی وابسته خواهد بود. با توجه به این مسأله، و با در نظر گرفتن مسایل اقتصادی و عوارض جانبی مرتبط با مصرف داروهای ضدقارچی، لزوم استفاده از حداقل مقادیر مؤثر این داروها و انتخاب دقیق نوع داروی مؤثر بیش از پیش احساس می‌گردد. در مجموع علی‌رغم تأیید فعالیت ضددرماتوفیتی تربینافین برعلیه ایزوله‌های بومی ایران، با توجه به نتایج بدست آمده، انجام تست‌های آنتی‌مایکوگرام جهت انتخاب داروی ضدقارچی مناسب و تعیین مقدار مصرف آن برحسب نوع ایزولهٔ درماتوفیتی جداسازی شده از موارد بالینی اجتناب‌ناپذیر خواهد بود. البته لازم به ذکر است که جهت نتیجه‌گیری بهتر و کسب اطلاعات کامل‌تر در این رابطه، بررسی تعداد بیشتری از ایزوله‌های گونه‌های درماتوفیتی و طیف گسترده‌تری از داروهای ضدقارچی در مطالعات آتی توصیه می‌گردد.

References

1- Kown-chung E, Bennett JW. Medical Mycology. Philadelphia: Lea and Febiger. 1992; 105-165.
2- Balows A, Sussman M. Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. In: Ajello L, Hay JR, eds. Medical Mycology. 9th ed. London: Oxford University Press, Inc. 1998; 215-217.
3- Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 240-259.
4- Murphy JW, Friedman H, Bendinelli M. Fungal Infection and Immune Responses. New York: Plenum Press; 1995: 27-42.
5- Cox RA. Immunology of the Fungal Diseases. Boca Raton. Fla: CRC press, Inc.1989; 4-6, 99-102.
6- Oyeka CA, Gugnani HC. In vitro activity of seven azole compounds against some clinical isolates of non-dermatophytic filamentous fungi and some dermatophytes. Mycopathologia 1990; 100: 157-161.
7- Mares D, Romagnoli C, Vicentini CB, et al. Antifungal screening of seven new azole derivatives. Microbios 1996; 86: 185-193.
8- Fernandez-Torres B, Vazquez-veiga H, Liovo X, et al. *In vitro* susceptibility to itraconazole, clotrimazole, ketoconazole and terbinafine of 100 isolates of *Trichophyton rubrum*. Chemotherapy 2000; 46: 390-394.
9- Artis WM, Odle BM, Jones HE. Griseofulvin resistant dermatophytosis correlates with *in vitro* resistance. Arch Dermatol 1981; 117: 16-19.
10- Granade TC, Artis WM. Factors affecting griseofulvin susceptibility testing of *T. rubrum* in microcultures. J Clin Microbiol 1982; 16: 1043-1047.
11- Favre B, Ryder NS. Characterization of squalene epoxidase activity from the dermatophyte *Trichophyton rubrum* and its inhibition by terbinafine and other antimycotic agents. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 443-447.
12- Avzeni O, Barchiesi F, Compagnucci P, et al. In vitro activity of terbinafine against clinical isolates of dermatophytes. Med Mycol 1998; 36: 235-237.
13- Jessup CJ, Ryder NS, Ghannoum MA. An evaluation of the *in vitro* activity of terbinafine. Med Mycol 2000; 38: 155-159.
14- Hazen KC. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole: an *in vitro* comparison. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 537-541.
15- Jessup CJ, Warner J, Isham N, et al. Antifungal susceptibility testing of dermatophytes: establishing a medium for inducing conidial growth and evaluation of susceptibility of clinical isolates. J Clin Microbiol 2000; 38: 341-344.
16- NCCLS document M38-P. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi. Approved Standard 1998; 22: 1-29.

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2025-02-10]