Archive of SID

بررسی الگوهای مقاومت نسبت به گریزئوفولوین در ایزوله‌های درماتوفیت شایع منطقهٔ اصفهان*

دکتر مصطفی چادگانی‌پور[1]، دکتر شهلا شادزی، جواهر چعباوی‌زاده

چکیده مقاله

مقدمه. بروز مقاومت نسبت به دارو در درماتوفیتها شیوع آنرا در جامعه تحت تأثیر قرار داده و باعث مشکلاتی برای پزشک و بیمار می‌گردد. با گزارش مواردی از مقاومت در بعضی از گونه‌های درماتوفیت نسبت به گریزئوفولوین استفاده از سایر داروهای نسبتاً جدید مانند ایتراکونازول، کتوکونازول، فلوکونازول و تربینافین توصیه می‌گردد که به مراتب گرانتر از گریزئوفولوین است و بعضاً در بازار دارویی ایران وجود ندارد و یا کمیاب می‌باشند. آگاهی از الگوی مقاومت درماتوفیت‌ها نسبت به گریزئوفولوین در منطقه اصفهان می‌تواند به اتخاذ پروتکل درمانی مؤثرتر و نهایتاً کاهش هزینه دارو منجر گردد.

روشها. از ۵۰ ایزوله درماتوفیت شایع در اصفهان مجزا شده از بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس، سوسپانسیون هموژنیزه استاندارد جهت تلقیح تهیه گردید. درماتوفیتهای شایع در اصفهان شامل گونه‌های ترایکوفایتون وروکوزوم، ترایکوفایتون منتاگروفایتیس، میکروسپوروم کانیس و اپیدرموفایتون فلوکوزوم می‌باشد. سپس حداقل غلظت ممانعت کنندگی دارو برای هر ایزوله توسط روش اصلاح شده Macrodilution تعیین شد.نتایج بدست آمده با حداقل غلظت ممانعت کنندگی استاندارد موجود در منابع مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و گونه‌های مقاوم شناسایی گردیدند.

نتایج. در مجموع تمامی ایزوله‌های مربوط به هر چهارگونه دارای MIC mode (نما) برابر یا کمتر از ۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر، ۹۰ درصد ایزوله‌ها دارای حداقل غلظت ممانعت کنندگی برابر یا کمتر از ۸ و ۵۰ درصد آنها در محدودهٔ ۱-۰/۲۵> میکروگرم در میلی‌لیتر بودند. از کل سویه‌های آزمایش شده ۱۰ درصد آنها شامل سه ایزوله ترایکوفایتون وروکوزوم، یک ایزوله میکروسپوروم کانیس و یک ایزوله ترایکوفایتون منتاگروفایتیس دارای حداقل غلظت ممانعت‌کنندگی خارج از محدودهٔ استاندارد بودند. لذا به عنوان سویه‌های مقاوم در نظر گرفته شدند.

بحث. در مطالعات مختلف محققین اثرات ضد درماتوفیتوزی گریزئوفولوین با سایر داروهای ضد قارچ را بررسی و نتایج متفاوتی را ذکر نموده‌اند. اگرچه حداقل غلظت ممانعت کنندگی دارو در in vitro و بدن تا حدودی متفاوت می‌باشد ولی می‌توان انجام آن را در in vitro به عنوان یک پارامتر اضافی در خصوص تصمیم‌گیری درمانی در مواردی که با انواع درماتوفیتوزهای عود کننده مواجه هستیم و یا در مناطقی که احتمال شیوع بالایی از گونه‌های مقاوم وجود دارد به‌کار برد. استفاده صحیح از گریزئوفولوین و آگاهی از گونه‌های درماتوفیت شایع منطقه و الگوی حساسیت دارویی آنها می‌تواند نیاز به استفاده از داروهای ضدقارچ گران قیمت و بعضاً کمیاب در بازار دارویی ایران را جهت درمان عفونتهای درماتوفیتوز مرتفع نماید.

● *واژه‌های کلیدی. غلظت ممانعت کنندگی، درماتوفیت، مقاومت دارویی، گریزئوفولوین.*

مقدمه

درماتوفیتوزها گروهی از عفونتهای لایه شاخی پوست و ضمائم آن (مو و ناخن) با علائم بالینی گوناگون می‌باشند که توسط گروهی از قارچهای نسبتاً مشابهی بنام درماتوفیتها ایجاد می‌شوند کانونهای آلوده به این قارچها از قبیل حیوان، انسان و خاک در شیوع آن در هر منطقه جغرافیایی خاص تأثیر دارد.

شدت سرایت برخی از انواع درماتوفیتوزها به حدی است که می‌تواند در مراکزی چون پرورشگاهها، مدارس، خوابگاهها و بعضی روستاها یا مراکز تجمع عمومی به ایجاد اپیدمی منجر گردد. در ایالات متحده آمریکا به تنهایی سالیانه میلیونها انسان بزرگ و کوچک از یک یا چند عفونت درماتوفیتی رنج می‌برند بطوریکه طبق گزارشی فروش گریزئوفولوین در این کشور طی مدت ۱۶ سال به‌تنهایی بالغ بر ۱۵۰ میلیون دلار بوده‌است(۱، ۲). لذا بررسی بیماریهای قارچی و پاسخ آنها به درمانهای رایج از نظر بهداشت عمومی و کنترل بیماری در هر منطقه از کشور از اهمیت خاصی برخوردار است و بروز مقاومت نسبت به دارو در درماتوفیتها شیوع آن را در جامعه تحت تأثیر قرار داده و باعث مشکلاتی برای بیمار و پزشک می‌گردد.

درمان رایج و کلاسیک عفونتهای حاصل از درماتوفیتها توسط گریزئوفولوین که داروی فونژستاتیک می‌باشد انجام می‌پذیرد(۱) ولی با بروز

---

* این طرح با شماره ۷۸۰۷۸ در دفتر هماهنگی امور پژوهشی ثبت شده‌است و هزینهٔ آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده‌است.

۱ - گروه قارچ و انگل‌شناسی و مرکز بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم‌پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی استان اصفهان، اصفهان.

www.SID.ir

Archive of SID

مواردی از مقاومت بعضی از گونه‌ها مانند ترایکوفایتون منتاگروفایتیس، روبروم و میکروسپورم کانیس نسبت به گریزئوفولوین استفاده از سایر داروهای نسبتاً جدید مانند کتوکونازول، ایتراکونازول، فلوکونازول، واریکونازول و تربینافین توصیه می‌گردد(۳-۹).

تحقیقات علمی نشان داده است که عرضه یک داروی جدید به معنای حذف داروهای قبلی در همان زمینه نمی‌باشد. چه بسا در مواردی مشاهده شده است که داروهای جدید مطرح شده عوارض بیشتری از گریزئوفولوین و یا تأثیر کمتر از آنرا داشته‌اند(۸-۱۰) و گذشته از آن داروهای ضد درماتوفیتی جدید به مراتب گرانتر از گریزئوفولوین هستند و بعضاً در بازار دارویی ایران وجود ندارند و یا کمیاب می‌باشند. به دلیل عدم آگاهی از ایزوله‌های مقاوم به گریزئوفولوین گاه مشاهده می‌گردد که رژیم درمانی بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس پس از یک دوره نسبتاً طولانی درمان با گریزئوفولوین و عدم پاسخ به آن، تغییر یافته و یا از بدو امر بیماران تحت درمان با داروهای جدید گران قیمت قرار می‌گیرند که این امر موجب تحمل هزینه اضافی، اتلاف وقت، ازمان بیماری و رنج بیمار می‌شود. از اینرو اگر پزشک از ایزوله‌های مقاوم به گریزئوفولوین در منطقه آگاهی داشته باشد در قدم اول می‌تواند پروتکل درمانی مناسب را جایگزین نماید.

در یک نگاه کلی هنوز اکثر پزشکان و پژوهشگران استفاده از گریزئوفولوین را جهت درمان عفونتهای درماتوفیتی انتخاب اول می‌دانند(۱، ۴، ۱۱، ۱۲). لذا شناخت گونه‌های بیماری‌زا در هر منطقه و اینکه کدام گونه‌ها نسبت به گریزئوفولوین مقاوم شده‌اند جهت تنظیم یک برنامه درمانی کارآمد یا پیگیری تغییر گونه‌های درماتوفیتهای پاتوژن از جمله مسائل مهم بیماریهای عفونی می‌باشد. از آنجایی که تست حساسیت در خصوص داروهای ضد قارچ روش معمول و متداولی مانند آنتی‌بیوتیکهای ضد باکتریایی نیست و غلظت ممانعت کنندگی (MIC) دارو در in vivo و in vitro نیز تا حدودی متفاوت است و همچنین فلور قارچی مناطق مختلف جهان و حتی داخل یک کشور متفاوت است لذا دستورالعمل پیشگیری و مبارزه با آنها نیز تابع شناخت گونه‌های غالب منطقه و الگوی دارویی آنها می‌باشد(۳). براین اساس مطالعه حاضر با هدف تعیین الگوی مقاومت سویه‌های درماتوفیت شایع منطقه اصفهان طراحی و اجرا گردید.

روشها

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی و مقطعی بود که در مدت مهر ۱۳۷۹ تا آذر ۱۳۸۰ انجام گرفت تعداد نمونه درماتوفیت مورد نیاز بر اساس حدود تقریبی و شیوع بیماری در جامعه اصفهان (۲) حدود ۵۰ سویه قارچ درماتوفیت (برای هر یک از ۴ گونه شایع ۱۲ سویه) در نظر گرفته شد.

ابتدا گونه‌های درماتوفیت شایع منطقه اصفهان که شامل ترایکوفایتون وروکوزوم، ترایکوفایتون منتاگروفایتیس، میکروسپوروم کانیس و اپیدرموفایتون فلوکوزوم می‌باشد(۲) از بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس که هیچگونه داروی ضد قارچ دریافت ننموده، توسط آزمایش مستقیم و کشت مجزا و شناسایی گردید. سویه‌های درماتوفیت‌های فوق پس از مجزا و خالص سازی در محیط کشت سابرودکستروز آگار نگهداری و جهت انجام مطالعه از آنها استفاده گردید. از کشت ۷ روزه ایزوله‌های مورد آزمایش سوسپانسیون در سرم فیزیولوژی استریل تهیه و سپس توسط هموژنالیزر عناصر قارچی هموژنیزه شد و جهت استاندارد نمودن تلقیح اولیه این محلول هموژنیزه توسط اسپکتروفوتومتر در طول موج ۵۳۰ نانومتر با ترانزمیشن ۹۰ درصد تنظیم گردید. برای تعیین MIC هر ایزوله از روش اصلاح شده Macrodilution استفاده شد(۳، ۱۳، ۱۴). بدین ترتیب که از پودر خالص گریزئوفولوین (Glaxo) محلول استوک با غلظت ۱۲۸۰ میلی‌گرم در لیتر در حلال دی متیل سولفوکسید تهیه و سپس از آن رقتهای متوالی در ۹ لوله حاوی محیط کشت مایع سابرودکستروز آگار به نحوی آماده می‌شد که لوله اول غلظت ۶۴ میلی‌گرم در لیتر و لوله نهم ۰/۲۵ میلی‌گرم در لیتر باشد. یک لوله هم برای کنترل بدون گریزئوفولوین بکار می‌رفت. مجموعاً برای هر سویه در هر بار آزمایش ۱۰ لوله استفاده می‌گردید. از سوسپانسیون استاندارد شده هر سویه به مقدار ۵۰ میکرولیتر در هر لوله تلقیح و سپس لوله‌ها در حرارت ۲۵ درجه به‌مدت ۱۴ روز انکوبه می‌شدند. بعد از این مدت نتایج لوله‌ها با مقایسه با کنترل خوانده می‌شد و لولهٔ با کمترین غلظت از گریزئوفولوین که در آن رشدی از سویه مورد آزمایش دیده نمی‌شد بعنوان MIC آن سویه ثبت می‌گردید.

نتایج MIC برای هر ایزوله برحسب میکروگرم در میلی‌لیتر ثبت می‌گردید و برای کاهش خطا، روش تعیین MIC برای هر ایزوله ۳ بار تکرار می‌شد و سپس محدودهٔ MIC به دست آمده آن برای تجزیه و تحلیل بعدی بکار می‌رفت. نهایتاً نتایج MIC هر ایزوله مورد آزمایش با MIC استاندارد ذکرشده آن گونه در منابع مقایسه شد و اطلاعات حاصل به‌صورت MIC۵۰(حداقل غلظت مهار کنندگی دارو برروی ۵۰ درصد ایزوله‌ها)، MIC۹۰(حداقل غلظت مهار کنندگی دارو برروی ۹۰ درصد ایزوله)، MIC mode (MIC نما) و محدودهٔ غلظت ممانعت کنندگی از رشد ایزوله مورد تجزیه و تحلیل قرارگرفت. در این مطالعه MIC بیشتر از ۵ میکروگرم در میلی‌لیتر به عنوان مقاومت در نظر گرفته شد و بر این اساس سویه‌های مقاوم به گریزئوفولوین مشخص گردید(۳، ۱۳، ۱۶).

نتایج

از بین افراد نمونه‌برداری شده برای مجزا سازی ایزوله‌های مورد نظر مجموعاً ۵۰ سویه قارچ مربوط به چهار جنس مختلف درماتوفیت انتخاب گردید که در جدول ۱ نوع بالینی درماتوفیتوز و تعداد سویه‌های مربوط به هر گونه نشان داده شده‌است. لازم به ذکر است که در ابتدای مطالعه تصمیم گرفته شده بود که از هر گونه شایع درماتوفیت منطقهٔ اصفهان تعداد ایزوله‌های یکسان مورد آزمایش تست حساسیت دارویی قرار گیرد که متأسفانه به تعداد یکسان برای هر گونه نتوانستیم دست بیابیم.

محدودهٔ ممانعت کنندگی دارو، MIC۵۰، MIC۹۰ و MIC mode

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱. فراوانی نسبی انواع بالینی درماتوفیتوزها و ایزوله‌های درماتوفیت مجزا شده در بیماران مورد مطالعه

گونه	نوع ضایعه							مجموع(درصد)
	tinea capitis	t. corporis	t. cruris	t. pedis	t. unguium	t. manuum	t. barbae	
Trichophyton mentagrophytes	۲	-	۱	۵	۳	۱	-	۱۲(۲۴)
Microsporum canis	۴	۴	-	-	-	۱	۲	۱۱(۲۲)
Epidermophyton floccosum	-	۲	۸	۲	۱	-	-	۱۳(۲۶)
Trichophyton verrucosum	۶	۶	-	-	-	۲	-	۱۴(۲۸)
مجموع (در صد)	۱۲(۲۴)	۱۲(۲۴)	۹(۱۸)	۷(۱۴)	۴(۸)	۴(۸)	۲(۴)	۵۰(۱۰۰)

برای ۵۰ ایزوله مورد آزمایش در این مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. چنانچه MIC سویه در هر سه بار تکرار آزمایش یکسان بود حداقل غلظت ممانعت کنندگی گریزئوفولوین به صورت عدد واحد در جداول نتایج ذکر شد در غیر این صورت MIC به صورت محدودهٔ غلظت ممانعت کنندگی ثبت گردید.

در مجموع تمامی ایزوله‌های مربوط به هر چهارگونه دارای MIC mode برابر یا کمتر از ۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر، ۹۰ درصد ایزوله‌ها دارای MIC برابر یا کمتر از ۸ و ۵۰ درصد آنها در محدودهٔ ۱-۰/۲۵> میکروگرم در میلی‌لیتر بودند. از کل سویه‌های آزمایش شده ۱۰ درصد آنها شامل سه ایزوله ترایکوفایتون وروکوزوم، یک ایزوله میکروسپوروم کانیس و یک ایزوله ترایکوفایتون منتاگروفایتیس دارای MIC خارج از محدودهٔ استاندارد بودند و به عنوان سویه‌های مقاوم در نظر گرفته شدند.

جدول ۲. حداقل غلظت ممانعت کنندگی گریزئوفولوین از رشد در *in vitro* برحسب میکروگرم در میلی‌لیتر

گونه	MIC۵۰	MIC۹۰	MIC mode	دامنه
Trichophyton mentagrophytes	۱	۴	≤۰/۲۵	۸-۰/۲۵>
Microsporum canis	۰/۲۵>	۲	≤۰/۲۵	۱۶-۰/۲۵>
Epidermophyton floccosum	≤۰/۲۵	۱	≤۰/۲۵	۲-۰/۲۵>
Trichophyton verrucosum	≤۰/۲۵	۸	≤۰/۲۵	۶۴-۰/۲۵>

بحث

درمان رایج و کلاسیک عفونتهای درماتوفیتوز توسط گریزئوفولوین خوراکی که یک داروی فونژستاتیک می‌باشد، انجام می‌پذیرد(۱) ولی این دارو بر عفونتهای قارچی سیستمیک بدون اثر است. عدم موفقیت در بهبودی پس از ۴ هفته معمولاً نشان می‌دهد که بایستی راه درمانی دیگر را در پیش گرفت. با بروز مواردی از مقاومت بعضی از گونه‌ها مانند منتاگروفایتیس، روبروم و میکروسپوروم کانیس نسبت به گریزئوفولوین استفاده از سایر داروها نسبتاً جدید مانند کتوکونازول، ایتراکونازول، فلوکونازول، واریکونازول و تربینافین توصیه می‌گردد که اثرات درمانی بعضی از آنها در دست مطالعه می‌باشد (۵-۸، ۱۵-۱۸). محققین در مطالعات مختلف اثرات ضد درماتوفیتوز گریزئوفولوین را با سایر داروهای ضد قارچ مقایسه کرده و نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند. بعضی از آنها معتقدند که اثرات درمانی داروهای جدید بهتر از گریزئوفولوین می‌باشد و عده‌ای دیگر آنها را یکسان دانسته‌اند(۴، ۱۱، ۱۴، ۱۷، ۱۸).

Jessup و همکاران اثرات ممانعت کنندگی (MIC) فلوکونازول، ایتراکونازول، تربینافین و گریزئوفولوین را برروی ۲۵۱ ایزوله مختلف درماتوفیتها بررسی نمودند و دریافتند که تربینافین دارای بیشترین فعالیت ضد قارچی بر علیه درماتوفیتها می‌باشد و MIC گریزئوفولوین در این مطالعه ۰/۷۱ میکروگرم در میلی‌لیتر بود و هیچگونه مقاومتی نسبت آن مشاهده نگردیده است(۱۹). این محققین MIC۵۰ و MIC۹۰ را در ایزوله‌های ترایکوفایتون منتاگروفایتیس، میکروسپوروم کانیس و اپیدرموفایتون فلوکوزوم به ترتیب ۰/۱۳ و ۰/۲۵ ، ۰/۲۵ و ۱ ، ۱ و ۲ گزارش نموده‌اند درحالیکه در مطالعه ما برابر ۱ و ۴، ۰/۲۵>، ۲ و ۰/۲۵≥و ۱ بود که محدوده غلظت ممانعت کنندگی هر دو مطالعه در حد استاندارد بود ولی اختلاف عددی آن مربوط به اختلاف روش انجام تست حساسیت دارویی می‌باشد.

در مطالعه Scholz و Meinhof که برروی ۲۷۰ ایزوله ترایکوفایتون-روبروم انجام شد، پژوهشگران به هفت سویه مقاوم در بیماران مبتلا به درماتوفیتوز برخورد نمودند که دارای MIC برابر یا بیشتر از ۳ میکروگرم در میلی‌لیتر بود(۱۶). علت اختلاف MIC در نظر گرفته شده جهت سویه‌های مقاوم توسط این دانشمندان با مطالعه ما به متفاوت بودن روش انجام تست حساسیت دارویی مربوط می‌باشد. علاوه‌براین محققین این مطالعه از سه بیمار با پاسخ درمانی مناسب به گریزئوفولوین و سه بیمار بدون پاسخ درمانی مناسب به این دارو سویه‌های مقاومی را جداسازی کردند. آنها نتیجه‌گیری می‌نمایند که تست حساسیت گریزئوفولوین یک روش مناسب در توجیه شکست درمان با این دارو در عفونتهای با عامل ترایکوفایتون روبروم نمی‌باشد.

در مطالعاتی که برروی میکروسپوروم کانیس، ترایکوفایتون روبروم و اپیدرموفایتون فلوکوزوم با روش Macrodilution انجام شده‌است، هیچگونه ایزوله مقاومی از اپیدرموفایتون فلوکوزوم مشاهده نشده‌است در حالیکه برای ایزوله‌های دو گونه دیگر سویه‌های مقاوم مشاهده شده که در خصوص میکروسپورم کانیس، این نتایج با مطالعه ما، همخوانی دارد(۳).

Aytoun و همکاران در مطالعه خود به ایزوله‌هایی مقاوم به گریزئوفولوین از میکروسپوروم کانیس و ترایکوفایتون روبروم برخورد نمودند

www.SID.ir

Archive of SID

که معتقدند علت مقاومت در این ایزوله‌ها مربوط به وجود مکانیسمی است که قدرت تخریب گریزئوفولوین را در داخل سلول قارچ به عهده دارد(۱۵). این موضوعی است که در مورد باکتریهای مقاوم به آنتی‌بیوتیکها نیز وجود دارد. بنابراین نباید این احتمال را بعید دانست که این مقاومت در سایر گونه‌ها و ایزوله‌ها می‌تواند به وقوع بپیوندد و نتیجتاً درمان این عفونتها را با مشکل مواجه سازد.

در یک مطالعهٔ in vitro دیگر، حساسیت به گریزئوفولوین برروی ۲۰ ایزوله درماتوفیت مجزا شده از بیماران در زامبیا و کامرون شامل ۱۳ ایزوله ترایکوفایتون ویولاستوم و ۷ میکروسپوروم لانجرونی بررسی شد که هیچگونه ایزوله مقاوم مشاهده نگردید. بر این اساس پژوهشگران این مطالعه توصیه می‌کنند که کماکان این داروی ارزان قیمت و در دسترس جهت درمان عفونتهای درماتوفیتوز استفاده شود(۲۰).

در مقایسه اثرات درمانی گریزئوفولوین و ایتراکونازول خوراکی در درمان درماتوفیتوزیس محققین در یک مطالعه دو سویه کور برروی ۳۵ بیمار به پاسخ درمانی مشابه برای این دو دارو دست یافتند.محققین این مطالعه نیز با توجه به ارزان و سهل‌الوصول بودن گریزئوفولوین آنرا به عنوان درمان انتخابی اول پیشنهاد می‌کنند(۱۲).

در مطالعه‌ای مشابه در سنگاپور برروی ۱۰۰ ایزوله درماتوفیت مجزا شده از بیماران مبتلا به انواع درماتوفیتوز حساسیت دارویی گریزئوفولوین، کتوکونازول و ایتراکونازول به صورت in vitro مورد ارزیابی قرار گرفت که نتایج نشانگر حساس بودن ۸۲ درصد از ایزوله‌ها به گریزئوفولوین، ۷۸ درصد به کتوکونازول و ۸۱ درصد به ایتراکونازول در غلظت ۰/۲۵> میکروگرم در میلی‌لیتر بود(۴). این دانشمندان چهار ایزوله ترایکوفایتون روبروم مقاوم به گریزئوفولوین، هفت ایزوله مقاوم به کتوکونازول و نه ایزوله مقاوم به ایتراکونازول (MIC ≥۶۴μg/ml) را شناسایی نمودند و ترایکوفایتون اینتردیجیتال هم نسبت به هر سه دارو مقاومت نسبی داشت. آنها در ارزیابی نهایی خود اثرات این سه دارو را برروی درماتوفیتهای شایع سنگاپور مشابه دانسته و پیشنهاد می‌نمایند که گریزئوفولوین به عنوان خط اول درمانی برای این عفونتهای در سنگاپور استفاده گردد.

Korting و Rosenkranz اثرات ضد قارچی مایکونازول، کتوکونازول و گریزئوفولوین را برروی ایزوله‌های درماتوفیت شایع مونیخ بررسی نموده‌اند و دریافتند که مایکونازول و کتوکونازول مؤثرتر از گریزئوفولوین می‌باشد و بالاترین MIC گریزئوفولوین مربوط به ایزوله‌های ترایکوفایتون منتاگروفایتیس بود(۲۱). لذا آنها احتمال وجود ایزوله‌های ترایکوفایتون منتاگروفایتیس مقاوم به گریزئوفولوین را در مونیخ مطرح نموده و معتقد هستند که عفونتهای حاصله از این ایزوله‌ها با پروتکل‌های درمانی رایج قابل درمان و ریشه‌کنی نیستند. در مطالعه حاضر در اصفهان فقط یک ایزوله ترایکوفایتون منتاگروفایتیس مجزا شده از درماتوفیتوز سر دارای MIC بالا (۸ میکروگرم در میلی‌لیتر) بود که نسبت به مطالعه مونیخ قابل توجه نمی‌باشد.

نگارنده گزارشی از بروز مقاومت به گریزئوفولوین در ترایکوفایتون وروکوزوم از نقاط دیگر دنیا نیافته است که احتمالاً به دلیل شیوع کم این عامل، تست حساسیت دارویی برروی این ایزوله در دیگر نقاط انجام نشده‌است. درمطالعه حاضر به دلیل غالب بودن این گونه در اصفهان، ایزوله‌های آن مورد تست حساسیت قرار گرفتند که ۳ ایزوله دارای MIC خارج از محدودهٔ حساسیت مشاهده شد.

در موارد بروز مقاومت درماتوفیتوزها نسبت به داروهای ضد قارچ قدیمی، مانند گریزئوفولوین و کتوکونازول، داروهای جدیدتر مانند ایتراکونازول، فلوکونازول و تربینافین ارزش ارزیابی جهت جایگزینی را دارند ولی باید توجه نمود که درمان انتخابی درمانی است که بهترین اثر و کمترین عوارض جانبی را دارا باشد و از نظر اقتصادی هم در مقایسه با سایر داروها مقرون به صرفه‌تر باشد (۲۲).

Fekete - Forgacs و همکاران معتقدند که استفاده بیش از حد یک داروی ضد قارچ با دوز بالا باعث به وجود آمدن سویه‌های مقاوم به آن دارو می‌گردد(۲۳).

در یک جمع‌بندی کلی می‌توان اظهار نمود که با وجود بروز مواردی از مقاومت بعضی از گونه‌های درماتوفیت در برخی از کشورها نسبت به گریزئوفولوین و اینکه استفاده از سایر داروهای جدید متداول گردیده است، استفاده صحیح از گریزئوفولوین و آگاهی از گونه‌های درماتوفیت شایع منطقه و الگوی حساسیت دارویی آنها در آن in vitro و in vivo می‌تواند نیاز به استفاده از داروهای ضد قارچ گران قیمت و بعضاً کمیاب در بازار دارویی ایران را جهت درمان عفونتهای درماتوفیتوز مرتفع نماید. در پایان پیشنهاد می‌شود که مطالعات مشابهی به صورت in vitro با درنظرگرفتن گونه‌های بیشتر و نیز مطالعات in vivo بر روی گونه‌های درماتوفیت شایع منطقه انجام گردد.

قدردانی و تشکر

بدین وسیله از معاونت پژوهشی و مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و کارشناسان محترم آنها که در به ثمر رسیدن این تحقیق ما را یاری نمودند، قدردانی می‌نماییم. همچنین از جناب آقای دکتر عبدالمهدی بقایی در خصوص راهنماییهای آماری و آقای غلامرضا احمدی تکنسین آزمایشگاه قارچشناسی دانشکده پزشکی در خصوص کمکهای بی‌شائبه ایشان در امور آزمایشگاهی طرح کمال تشکر و امتنان را داریم.

مراجع

1- Rippon JW. Medical Mycelogy.3rd ed.Philadelphia: Saunders Co;1988.

2- Chadeganipour M,' Shadzi S, Dehghan P, Movahed M. Prevalence and aetiology of dermatophytoses in Isfahan, Iran.

www.SID.ir

Archive of SID

Mycoses. 1997;40(7-8):321-4.

3- Georgii A, Korting HC. Antifungal susceptibility testing with dermatophytes. Mycoses. 1991;34(5-6):193-9.

4- Goh CL, Tay YK, Ali KB, Koh MT, Seow CS. In vitro evaluation of griseofulvin, ketoconazole, and itraconazole against various dermatophytes in Singapore.Int J Dermatol. 1994;33(10):733-7.

5- Jones HE.Problems of resistant dermatophytes. J Am Acad Dermatol. 1990;23(4 Pt 2):779-81.

6- Artis WM, Odle BM, Jones HE. Griseofulvin-resistant dermatophytosis correlates with in vitro resistance. Arch Dermatol. 1981;117(1):16-9.

7- Hernandez Molina JM, Llosa J, Martinez Brocal A, Ventosa A. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole, and five other antifungal agents against clinical isolates of Candida albicans and Candida spp. Mycopathologia. 1992;118(1):15-21.

8-Wildfeuer A, Seidl HP, Paule I, Haberreiter A. In vitro evaluation of voriconazole against clinical isolates of yeasts, moulds and dermatophytes in comparison with itraconazole, ketoconazole, amphotericin B and griseofulvin. Mycoses. 1998;41(7-8):309-19.

9- Davey PG. New antiviral and antifungal drugs. BMJ. 1990;300(6727):793-8.

10- Carstens J, Wendelboe P, Sogaard H, Thestrup-Pedersen K. Toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme following therapy with terbinafine. Acta Derm Venereol. 1994;74(5):391-2.

11- Gruseck E, Splanemann V, Bleck O, Ring J, Abeck D. Oral terbinafine in tinea capitis in children. Mycoses. 1996;39(5-6):237-40.

12- Lopez-Gomez S, Del Palacio A, Van Cutsem J, Soledad Cuetara M, Iglesias L, Rodriguez-Noriega A. Itraconazole versus griseofulvin in the treatment of tinea capitis: a double-blind randomized study in children. Int J Dermatol. 1994;33(10):743-7.

13- Evans EG, Richardson MD. Medical mycology: a Practical approach.Oxford,IRL Press;1989. p. 247-249.

14- Collier L, Balows A, Sussman M. Microbiology and microbial infection.9th ed.vol 4.in: Medical Mycology. London: Arnold Publisher;1998. p. 711.

15- Aytoun RS, Campbell AH, Napier EJ, Seiler DA. Mycological aspects of action of griseofulvin against dermatophytes. Arch Dermatol.1960;81:650-656.

16-Scholz R, Meinhof W. Susceptibility of Trichophyton rubrum to griseofulvin. Mycoses. 1991 Sep-Oct;34(9-10):411-4.

17- Meletiadis J, Meis JF, de Hoog GS, Verweij PE. In vitro susceptibilities of 11 clinical isolates of Exophiala species to six antifungal drugs. Mycoses. 2000;43(7-8):309-12.

18- Hiruma M, Matsushita A, Kobayashi M, Ogawa H. One week pulse therapy with itraconazole (200 mg day-1) for onychomycosis. Evaluation of treatment results according to patient background.Mycoses. 2001;44(3-4):87-93.

19- Jessup CJ, Warner J, Isham N, Hasan I, Ghannoum MA. Antifungal susceptibility testing of dermatophytes: establishing a medium for inducing conidial growth and evaluation of susceptibility of clinical isolates. J Clin Microbiol. 2000;38(1):341-4.

20- Simpanya MF. The sensitivity of dermatophytes to griseofulvin. Trop Geogr Med. 1990;42(1):100-2.

21- Korting HC, Rosenkranz S. In vitro susceptibility of dermatophytes from Munich to griseofulvin, miconazole and ketoconazole. Mycoses. 1990;33(3):136-9.

22- Niewerth M, Korting HC. The use of systemic antimycotics in dermatotherapy. Eur J Dermatol. 2000;10(2):155-60.

23- Fekete-Forgacs K, Gyure L, Lenkey B. Changes of virulence factors accompanying the phenomenon of induced fluconazole resistance in Candida albicans. Mycoses. 2000;43(7-8):273-9.

www.SID.ir