Archive of SID

دانشور
پزشکی

ارزیابی تأثیر داروی ضدقارچی تربینافین بر رشد ایزوله‌های *مالاسزیا فورفور* و مقایسه آن با کتوکونازول در شرایط آزمایشگاهی

نویسندگان: دکتر معصومه شمس قهفرخی*[1]، محمدرضا شکوه امیری[2]، گلنار صادقی[3]، دکتر مهدی رزاقی ابیانه[4] و دکتر حسن میرزا حسینی[4]

۱. استادیار دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
۲. دانش‌آموخته کارشناسی ارشد دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس
۳. مربی انستیتو پاستور ایران
۴. استادیار پژوهش انستیتو پاستور ایران
* نویسنده مسئول: Email: shamsm@modares.ac.ir

دوماهنامه علمی – پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال چهاردهم – شماره ۶۶
دی ۱۳۸۵

وصول: ۸۴/۲/۲۶
ارسال اصلاحات: ۸۴/۶/۲۸
دریافت اصلاحات: ۸۴/۷/۲۷
ارسال اصلاحات: ۸۴/۸/۱۷
دریافت اصلاحات: ۸۴/۱۰/۱۷
پذیرش: ۸۴/۱۲/۹

چکیده

مقدمه و هدف: گونه‌های *مالاسزیا* به‌عنوان عوامل اتیولوژیک بیماری‌های سطحی پوست، به‌ویژه بیماری راجعه و مزمن تینه‌آ ورسیکالر و در موارد نادری عفونت‌های سیستمیک ناشی از تزریق مایعات غنی از ترکیبات چربی مطرح هستند. در این تحقیق، آثار ضد قارچی دو داروی تربینافین و کتوکونازول علیه تعداد ۲۵ ایزوله *مالاسزیا فورفور* (*Malassezia furfur*) در شرایط آزمایشگاهی بررسی گردید.

روش کار: روش تهیه رقت در براث (Broth dilution method) برای تعیین فعالیت ضد قارچی داروهای فوق الذکر مورد استفاده قرار گرفت. ایزوله‌های قارچ در حضور غلظت‌های مختلف داروهای تربینافین و کتوکونازول در محیط مایع دیکسونِ تغییر یافته (mDixon agar) کشت داده شدند و مقادیر حداقل غلظت مهارکنندگی رشد (MIC) و حداقل غلظت کشندگی (MFC) هر یک از آن‌ها به طور جداگانه تعیین گردید.

یافته ها: حساسیت ایزوله‌های مالاسزیا فورفور نسبت به داروهای مورد استفاده از نوع وابسته به غلظت و مرتبط با ایزوله قارچ گزارش گردید. مقادیر MIC تربینافین و کتوکونازول برای تمام ایزوله‌های تحت بررسی به ترتیب در محدوده ۲۴/۵-۱/۵۳ میکروگرم در میلی‌لیتر و ۱/۵-۰/۱۸ میکروگرم در میلی‌لیتر و مقادیر MFC ترکیبات مذکور نیز به ترتیب برابر ۹۸-۴۹ میکروگرم در میلی‌لیتر و ۱۲-۳ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین گردید. در مجموع، کتوکونازول در مقایسه با تربینافین، فعالیت ضد قارچی مناسبی را در غلظت‌های بسیار پایین‌تر علیه *مالاسزیا فورفور* نشان داد. این تحقیق، اولین گزارش در خصوص مقایسه فعالیت ضد قارچی تربینافین و کتوکونازول علیه ایزوله‌های بومی *مالاسزیا فورفور* است.

بحث: براساس نتایج به‌دست آمده در تحقیق حاضر، ارزیابی حساسیت دارویی ایزوله‌های جداسازی شده از بیمار قبل از انتخاب داروی ضد قارچی و شروع درمان به دلیل اختلاف حساسیت دارویی ایزوله‌های مختلف *مالاسزیا فورفور* و پاسخ‌های متفاوت نسبت به درمان، برای کسب نتایج درمانی مناسب و جلوگیری از ایجاد مقاومت دارویی در ایزوله‌های قارچی ضروری است.

واژه‌های کلیدی: *مالاسزیا فورفور*، فعالیت ضد قارچی، تربینافین، کتوکونازول، روش تهیه رقت در براث

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

مالاسزیا فورفور یکی از گونه‌های مهم جنس مخمری *مالاسزیا* است که فلور طبیعی پوست انسان و برخی از حیوانات محسوب می‌شود. این قارچ در اتیولوژی بیماری‌های مختلف، شامل پیتریازیس ورسیکالر، دندروف، درماتیت سبوره، فولیکولیت، درماتیت آتوپیک و عفونت‌های ناشی از به‌کارگیری کاتترهای آلوده به قارچ دخیل است [۴-۱]. شرایطی که منجر به بیماری‌زا شدن قارچ می‌گردد تاکنون به‌طور کامل شناسایی نگردیده است. با این حال، محققین نشان داده‌اند که عوامل مختلف، شامل فاکتورهای ژنتیکی، تغییر و بر هم خوردن تعادل فلور نرمال میکروبی پوست، نقایص سیستم ایمنی و افزایش موضعی مخمر در سطح پوست در نواحی حضور فراوان غدد سباسه و تعریق بیش از حد در پاتوژنز عفونت‌های مالاسزیایی دخیل هستند [۷،۲-۵]. ضایعات سطحی ناشی از تهاجم قارچ به لایه‌های شاخی پوست به‌صورت ماکول‌های هیپر یا هیپوپیگمانته و پوسته پوسته شدن جلد تظاهر پیدا می‌کنند. عفونت‌های سطحی ناشی از گونه‌های *مالاسزیا* به‌ویژه *مالاسزیا فورفور* معمولاً به درمان به خوبی پاسخ نمی‌دهند و عودهای مکرر دارند [۱۰-۸]. برخی از مشتقات ایمدآزولی، نظیر کتوکونازول، ایتراکونازول، اکونازول، میکونازول و کلوتریمازول به دلیل توانایی نفوذ در لایه‌های عمیق پوست در دوزهای درمانی علیه *مالاسزیا فورفور* به‌کار گرفته شده‌اند. حذف کامل عناصر قارچی زمانی ممکن است که درمان‌های موضعی به همراه درمان‌های خوراکی یکی از این داروها نظیر کتوکونازول به‌کار گرفته شود [۱و۲]. داروهای ضد قارچی گروه آزول، از جمله کتوکونازول علاوه بر مهار رشد قارچ‌ها از طریق اختلال در بیوسنتز ارگوسترول، بر آنزیم‌های سیستم سیتوکروم P-450 سلول‌های پستانداران نیز تأثیر می‌گذارد و مصرف خوراکی و یا تزریقی آن‌ها موجب اختلالات متعدد در سنتز بسیاری از متابولیت‌های ضروری می‌گردد که با عوارض جانبی متعددی همراه است. لذا محدودیت‌هایی در استفاده از این دسته از داروها وجود دارد [۱۵-۱۱]. در همین راستا، آثار سوء کتوکونازول بر سلول‌های کبدی و ایجاد اختلالات کبدی و کلیه به اثبات رسیده است.

آلیل‌آمین‌ها از جمله تربینافین (لامیزیل) گروه دیگری از مواد سنتتیک ضد قارچی هستند که فعالیت ضد قارچی وسیع الطیفی دارند. اگرچه تحقیقات اولیه بر روی آثار ضد درماتوفیتی آلیل آمین‌ها معطوف بود، اما با کشف داروی تربینافین از این گروه معلوم شد که دارو نه تنها دارای آثار ضد قارچی وسیع الطیف مناسب بر روی درماتوفیت‌ها است، بلکه علیه بسیاری از مخمرها و قارچ‌های دو شکلی نیز تأثیر دارد [۱۲]. تربینافین، اثر ضد قارچی خود را از طریق ممانعت از بیوسنتز ارگوسترول در مرحله اپوکسیداسیون واسطه‌ای به نام «اسکوالن» اعمال می‌کند [۱۵،۱،۲و۱۶].

با توجه به آثار جانبیِ سوء داروهای گروه آزول و آلیل‌آمین، تعیین حساسیت دارویی ایزوله‌ها، گونه‌ها و جنس‌های مختلف قارچ‌ها به‌منظور انتخاب بهترین دارو و حداقل دوز دارویی مؤثر بر قارچ اجتناب‌ناپذیر است. این امر به کوتاه شدن طول دوره درمان، پرهیز از مصرف بیش از اندازه دارو و جلوگیری از ایجاد مقاومت‌های دارویی ناخواسته بسیار کمک خواهد کرد.

لذا تحقیق حاضر با هدف بررسی مقایسه‌ای تأثیر ضد قارچی داروهای تربینافین و کتوکونازول بر روی تعدادی از ایزوله‌های *مالاسزیا فورفور* و نیز تعیین حساسیت دارویی وابسته به استرین هر یک از ایزوله‌ها نسبت به داروهای فوق الذکر در شرایط آزمایشگاهی و با استفاده از روش رقیق‌سازی در محیط مایع صورت گرفته است.

www.SID.ir

Archive of SID

مواد و روش ها

نمونه‌گیری

در تحقیق حاضر، از تعداد ۷۲ نفر از بیماران مبتلا به تینهآ ورسیکالر که بیماری آن‌ها براساس مشاهده ضایعات هیپو و هیپرپیگمانته توسط متخصصین پوست تأیید شده بود، نمونه‌گیری به عمل آمد. محل ضایعات ابتدا با الکل ۷۰ درجه تمیز شد و پوسته‌های جلدی با استفاده از اسکالپل کند از سطح و حاشیه ضایعات به روش تراشه‌برداری (Scrapping) تهیه و در داخل پلیت‌های استریل به آزمایشگاه منتقل گردید.

بررسی مستقیم میکروسکوپی

مقداری از پوسته‌های به‌دست آمده بر روی لام تمیز قرار داده شد و با استفاده از پتاس ۱۰ درصد شفاف گردید و آنگاه برای انجام آزمایش مستقیم میکروسکوپی مورد استفاده قرار گرفت. نمونه‌های حاوی عناصر قارچی به شکل دستجاتی از سلول‌های مخمری گرد به قطر ۳ تا ۸ میکرومتر با جدار ضخیم همراه با هایف‌های کوتاه و خمیده به‌منظور کشت، جداسازی و شناسایی گونه‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

کشت

برای جداسازی اولیه عناصر قارچی، از محیط کشت دیکسون تغییر یافته (mDixon agar) حاوی عصاره مالت (۳/۶ درصد)، پپتون (۱/۶ درصد)، صفرای گاو نر (۲ درصد)، توئین ۴۰ (یک درصد)، گلیسرول (۰/۲ درصد)، اسید اولئیک (۰/۲ درصد)، کلرامفنیکل (۰/۰۰۵ درصد)، سیکلوهگزامید (۰/۰۵ درصد) و آگار (۱/۲ درصد) استفاده گردید. پلیت‌های حاوی محیط کشت تلقیح شده با نمونه‌های بالینی پوسته به مدت ۷-۵ روز در دمای ۳۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. پس از مشاهده کلنی‌های مخمری، جداسازی ایزوله‌ها بر روی محیط mDixon صورت گرفت و از تست‌های تشخیص افتراقی برای شناسایی هر یک از ایزوله‌ها استفاده گردید.

شناسایی گونه‌های مالاسزیا

جهت شناسایی و تفریق گونه‌های *مالاسزیا* از تست‌های فیزیولوژیک و بیوشیمیایی، نظیر تست کاتالاز، توانایی مصرف توئین‌های ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۸۰، و تجزیه اسکولین استفاده گردید [۲و۶]. با استفاده از نتایج به‌دست آمده از تست‌های مذکور، ۲۵ ایزوله *مالاسزیا فورفور* شناسایی گردید که برای بررسی حساسیت نسبت به داروهای ضد قارچی کتوکونازول و تربینافین به‌کار برده شدند.

تست تعیین حساسیت دارویی

تهیه سوسپانسیون قارچی

سوسپانسیون از هر یک از کشت‌های ۷-۵ روزه *مالاسزیا فورفور* به‌وسیله سرم فیزیولوژی استریل حاوی ۰/۵ درصد توئین ۸۰ تهیه گردید و تعداد سلول‌های مخمری با استفاده از لام نئوبار شمارش گردید. در نهایت، غلظتی معادل 10^3 سلول مخمری در میلی‌لیتر برای هر یک از ایزوله‌ها تهیه شد.

تهیه محلول دارویی

برای تهیه استوک دارویی، ۴ میلی‌گرم از پودر کتوکونازول و ۳ میلی‌گرم از پودر تربینافین در یک میلی‌لیتر حلال دی متیل سولفوکساید به‌طور جداگانه تهیه و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری شد. محلول‌های دارویی در مقادیر ۱۰۰ میکرولیتری در ویال‌های استریل تقسیم و تا زمان استفاده در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

روش رقیق‌سازی در محیط مایع

به‌منظور تعیین حساسیت ایزوله‌های *مالاسزیا فورفور* نسبت به داروهای کتوکونازول و تربینافین، رقت‌های متوالی دو برابر از هر یک از داروها در حجم نهایی یک میلی‌لیتر درسرم فیزیولوژی استریل تهیه گردید. محدوده غلظت‌های دارویی برای کتوکونازول ۱۲-۰/۰۲

www.SID.ir

Archive of SID

میکروگرم در میلی‌لیتر و برای تربینافین ۹۸-۰/۱۹ میکروگرم در میلی‌لیتر تهیه شد. یک میلی‌لیتر از هر یک از رقت‌های حاصل در هر یک از لوله‌های حاوی یک میلی‌لیتر محیط دیکسون مایع (mDixon broth) ریخته شد. سپس یک میلی‌لیتر از سوسپانسیون مخمری هر یک از ایزوله‌ها حاوی 10^3 سلول مخمری در میلی‌لیتر به لوله‌های حاوی محیط کشت مایع و رقت‌های دارویی اضافه گردید. هر یک از رقت‌های دارویی به‌صورت سه‌تایی تهیه شد و از بیش‌ترین غلظت دی‌متیل سولفوکساید بدون حضور داروها به‌عنوان کنترل حلال استفاده شد. لوله‌ها به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۲ درجه سانتی‌گراد در داخل شیکر انکوباتور با چرخش ۱۰۰ دور در دقیقه نگهداری شدند. پس از انکوباسیون ۴۸ ساعته، ۱۰ میکرولیتر از هر یک از محتویات لوله‌ها به پلیت‌های حاوی محیط کشت دیکسون تغییر یافتهٔ جامد تلقیح شد و پلیت‌ها به مدت ۷-۵ روز در دمای ۳۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. براساس شمارش تعداد کلنی‌های رشد کرده از هر یک از رقت‌های دارویی و مقایسه آن‌ها با گروه کنترل، مقادیر حداقل غلظت مهارکنندگی از رشد (MIC) و حداقل غلظت کشندگی قارچی (MFC) کتوکونازول و تربینافین محاسبه گردید.

آنالیز آماری

نتایج به‌دست آمده با استفاده از آزمون‌های «تی» و آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) در محدوده توکی (Tukey) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقادیر $p<0/05$ از نظر آماری معنادار گزارش گردید.

یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی تأثیر دو داروی کتوکونازول و تربینافین بر رشد ایزوله‌های *مالاسزیا فورفور* در جدول ۱ خلاصه شده است. بر این اساس، مهار رشد قارچ ناشی از داروی کتوکونازول از غلظت‌های ۰/۱۸ میکروگرم در میلی‌لیتر به بالا در مورد تمام ایزوله‌ها از نظر آماری در مقایسه با گروه‌های کنترل (فاقد دارو) از نظر آماری معنادار گزارش گردید ($p<0/05$). مقادیر MIC_{50} این دارو برای ایزوله‌های مختلف در محدوده ۱/۵-۰/۳۷ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین گردید. در این رابطه، مقادیر MIC_{50} برابر ۰/۳۷، ۰/۷۵ و ۱/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر به‌ترتیب برای تعداد ۹، ۱۰ و ۶ ایزوله *مالاسزیا فورفور* به‌دست آمد. مقادیر MIC_{90} دارو برای ایزوله‌های مختلف در محدوده ۳-۰/۷۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین گردید و مقادیر ۰/۷۵، ۱/۵ و ۳ میکروگرم در میلی‌لیتر به ترتیب برای تعداد ۱، ۱۹ و ۵ ایزوله *مالاسزیا فورفور* به‌دست آمد. حداقل غلظت کشندگی یا MFC دارو برای ایزوله‌های مختلف در محدوده ۱۲-۳ میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه شد و مقادیر MFC برابر ۳، ۶ و ۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر به ترتیب برای تعداد ۱۰، ۱۰ و ۵ ایزوله *مالاسزیا فورفور* به‌دست آمد (جدول ۱).

نتایج به‌دست آمده از بررسی تأثیر داروی تربینافین بر رشد ایزوله‌های *مالاسزیا فورفور* نشان داد که این دارو در تمام غلظت‌های به‌کار گرفته شده در محدوده ۹۸-۱/۵۳ میکروگرم در میلی‌لیتر قادر به مهار رشد ایزوله‌ها است. بین تمام غلظت‌ها به استثنای غلظت ۱/۵۳ میکروگرم در میلی‌لیتر با گروه کنترل (فاقد دارو) از نظر آماری اختلاف معنادار مشاهده گردید ($p<0/05$). مقادیر MIC_{50} دارو برای ایزوله‌های مختلف در محدوده ۶/۱۲-۱/۵۳ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین گردید. مقادیر MIC_{90} این دارو در محدوده ۲۴/۵-۶/۱۲ میکروگرم در میلی‌لیتر برای ایزوله‌های مختلف محاسبه شد. در این رابطه، مقادیر ۶/۱۲، ۱۲/۲۵ و ۲۴/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر به ترتیب برای ۲، ۱۱ و ۱۲ ایزوله *مالاسزیا فورفور* محاسبه شد. مقادیر MFC در دو سطح ۴۹ میکروگرم در میلی‌لیتر (۱۳ ایزوله) و ۹۸ میکروگرم در میلی‌لیتر (۱۲ ایزوله) تعیین گردید (جدول ۱).

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که داروی کتوکونازول در مقایسه با داروی تربینافین تأثیر مهاری رشد و کشندگی مناسب‌تری بر قارچ *مالاسزیا فورفور* دارد (p<۰/۰۵). در این رابطه نشان داده شد که تأثیر کتوکونازول بر رشد قارچ با توجه به مقادیر MIC_{50}، MIC_{90} و MFC به ترتیب ۴، ۸ و ۱۲ برابر تربینافین است (جدول ۱). این تفاوت‌ها از نظر آماری در سطح کم‌تر از ۰/۰۵ معنادار گزارش گردید (p<۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری‌های ناشی از جنس مخمری *مالاسزیا*، طیف نسبتاً گسترده‌ای داشته، اغلب به دلایل عمدتاً ناشناخته به فرم مزمن در می‌آیند [۱و۲]. گونه‌های *مالاسزیا*، به‌ویژه *مالاسزیا فورفور*، ساکن طبیعی پوست انسان و گروهی از حیواناتند. پیتریازیس ورسیکالر یکی از عفونت‌های مهم ناشی از *مالاسزیا* است که شیوع بالایی در ایران و سایر نقاط جهان دارد. شیوع این بیماری در نواحی گرمسیری بین ۳۰ تا ۴۰ درصد گزارش شده است و در بسیاری از موارد به دلایل ناشناخته به فرم مزمن تبدیل شده، سال‌های متمادی همراه با عودهای مکرر باقی می‌ماند.

شرایطی که سبب تبدیل عامل بیماری از شکل غیربیماری‌زا به بیماری‌زا می‌شوند به طور کامل شناسایی نشده‌اند. با این حال، اختلالات ژنتیکی، انتشار نامناسب میکروفلور طبیعی پوست و اختلالات سیستم ایمنی میزبان در این تغییر شکل دخیل هستند [۲،۷و۱۷]. در میان گونه‌های *مالاسزیا*، دو گونه *فورفور* و *گلوبوزا* در اتیولوژی پیتریازیس ورسیکالر شیوع بیش‌تری از سایر گونه‌ها دارند و در این رابطه، گونه *فورفور* به‌دلایل مختلف، از جمله مقاومت نسبتاً بالا در برابر ترکیبات ضد قارچی و دارا بودن مورفولوژی متغیر از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. این گونه در ایران نیز به‌عنوان یکی از گونه‌های با اهمیت در ایجاد عفونت مطرح است و یکی از عوامل اصلی عفونت‌های عودکننده پیتریازیس ورسیکالر محسوب می‌شود [۱۸].

از آن‌جا که *مالاسزیا فورفور* به‌دلایل مختلف، از جمله حضور لیپیدهای کمپلکس در ساختار دیواره سلولی در مقابل داروهای ضد قارچی از خود مقاومت نشان می‌دهد، لزوم بررسی میزان اثر داروهای ضدقارچی رایج در درمان موارد بیماری بر روی ایزوله‌های بومی و نشان دادن کارایی آن‌ها بیش از پیش احساس می‌گردد.

با توجه به آثار جانبی سوء این داروها بر میزبان، به‌ویژه در موارد مصرف در مقادیر بالا و دوره‌های زمانی طولانی، تعیین حساسیت دارویی ایزوله‌ها و گونه‌های مختلف *مالاسزیا* به‌منظور انتخاب بهترین دارو و حداقل دوز دارویی مؤثر بر قارچ اجتناب‌ناپذیر است. این امر به کوتاه شدن طول دوره درمان، پرهیز از مصرف بیش از اندازه دارو و جلوگیری از ایجاد مقاومت‌های دارویی ناخواسته کمک فراوانی خواهد کرد.

لذا تحقیق حاضر با هدف بررسی دو داروی ضد قارچی با اهمیت، شامل تربینافین و کتوکونازول (که به ترتیب از دو خانواده مختلف آلیل‌آمین‌ها و آزول‌ها هستند) بر روی ۲۵ ایزوله *مالاسزیا فورفور* جداسازی شده از مبتلایان به پیتریازیس ورسیکالر انجام گرفت.

همان‌گونه که نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد، میزان حساسیت *مالاسزیا فورفور* نسبت به هر دو دارو بر حسب نوع ایزوله متفاوت بوده، دامنه MIC برای داروهای تربینافین و کتوکونازول به ترتیب در محدوده ۴۹-۱/۵۳ میکروگرم در میلی‌لیتر و ۶-۰/۱۸ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین گردیده است. این نشان می‌دهد که داروی کتوکونازول قدرت و توانایی بالاتری از داروی تربینافین در مهار رشد *مالاسزیا فورفور* دارد. در بررسی‌های سایر محققین، گزارش‌های متنوعی مبنی بر اختلاف میزان حساسیت دارویی برحسب نوع استرین مشاهده می‌گردد. یوشیدا (Uchida) و همکاران او

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱ فعالیت ضد قارچی کتوکونازول و تربینافین علیه ایزوله‌های *مالاسزیا فورفور* در شرایط آزمایشگاهی

قارچ	دارو	MIC (برحسب میکروگرم در میلی‌لیتر)				MFC (برحسب میکروگرم در میلی‌لیتر)
		میانگین	محدوده	۵۰ درصد	۹۰ درصد	
MF-1	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۶/۱۲	۲۴/۵	۹۸
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۰/۷۵	۱/۵	۳
MF-2	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۱۲/۲۵	۹۸
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۱/۵	۱/۵	۳
MF-3	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۱/۵۳	۶/۱۲	۹۸
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۱۸–۳	۰/۳۷	۱/۵	۶
MF-4	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۲۴/۵	۹۸
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۱۸–۳	۰/۷۵	۳	۶
MF-5	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۲۴/۵	۴۹
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۱۸–۳	۰/۷۵	۳	۶
MF-6	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۱۲/۲۵	۹۸
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۱/۵	۱/۵	۳
MF-7	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۱/۵۳	۶/۱۲	۴۹
	کتوکونازول	۳/۰۹	۰/۱۸–۶	۰/۳۷	۱/۵	۱۲
MF-8	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۲۴/۵	۹۸
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۱۸–۳	۰/۳۷	۱/۵	۶
MF-9	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۳/۰۶	۱۲/۲۵	۴۹
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۰/۷۵	۱/۵	۳
MF-10	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۱/۵۳	۱۲/۲۵	۴۹
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۸–۳	۰/۳۷	۱/۵	۶
MF-11	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۶/۱۲	۱۲/۲۵	۴۹
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۱/۵	۱/۵	۳
MF-12	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۳/۰۶	۲۴/۵	۴۹
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۰/۳۷	۱/۵	۳
MF-13	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۲۴/۵	۹۸
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۱/۵	۱/۵	۳
MF-14	تربینافین	۲۵/۲۶۵	۱/۵۳–۴۹	۶/۱۲	۲۴/۵	۹۸
	کتوکونازول	۳/۰۹	۰/۱۸–۶	۰/۷۵	۳	۱۲
MF-15	تربینافین	۲۵/۲۶	۱/۵۳–۴۹	۶/۱۲	۲۴/۵	۹۸
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۱۸–۳	۰/۳۷	۱/۵	۶
MF-16	تربینافین	۲۵/۲۶	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۱۲/۲۵	۹۸
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۱/۵	۱/۵	۳
MF-17	تربینافین	۲۵/۲۶	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۲۴/۵	۹۸
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۱۸–۳	۰/۷۵	۳	۶
MF-18	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۳/۰۶	۲۴/۵	۴۹
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۱۸–۳	۰/۷۵	۱/۵	۶
MF-19	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۶/۱۲	۲۴/۵	۴۹
	کتوکونازول	۳/۰۹	۰/۱۸–۶	۰/۷۵	۳	۱۲
Mf-20	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۶/۱۲	۱۲/۲۵	۴۹
	کتوکونازول	۱/۵۹	۰/۱۸–۳	۱/۵	۱/۵	۶
MF-21	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۳/۰۶	۱۲/۲۵	۴۹
	کتوکونازول	۳/۰۹	۰/۱۸–۶	۰/۳۷	۱/۵	۱۲
MF-22	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۳/۰۶	۱۲/۲۵	۴۹
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۰/۳۷	۱/۵	۳
MF-23	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۴۹	۳/۰۶	۱۲/۲۵	۴۹
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۰/۷۵	۰/۷۵	۶
MF-24	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۴۹	۶/۱۲	۲۴/۵	۹۸
	کتوکونازول	۰/۸۴	۰/۱۸–۱/۵	۰/۳۷	۱/۵	۳
MF-25	تربینافین	۱۳/۰۱۵	۱/۵۳–۲۴/۵	۳/۰۶	۱۲/۲۵	۴۹
	کتوکونازول	۳/۰۹	۰/۱۸–۶	۰/۷۵	۱/۵	۱۲

www.SID.ir

Archive of SID

محدوده MIC داروی تربینافین را برای استرین‌های *مالاسزیا فورفور* بین ۱۶-۰/۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین کردند؛ اما گوپتا (Gupta) و همکارانش محدوده MIC دارو را در این رابطه بین ۶۴-۰/۰۳ میکروگرم در میلی‌لیتر محاسبه کردند[۱۱،۱۵]. نتایج حاصل از بررسی تأثیر داروی تربینافین بر رشد ۳۷ استرین *مالاسزیا فورفور* که توسط لیمینگ (Leeming) و همکاران او انجام گرفت نشان داد که دامنه MIC دارو بین ۴-۰/۰۶ میلی‌گرم در میلی‌لیتر است [۱۹]. همچنین در بررسی‌های سایر محققین، MIC داروی کتوکونازول در محدوده‌های ۰/۳۱-۰/۱۶، ۳/۱۲-۰/۱۱، ۰/۱۲۵-۰/۰۳ و ۰/۱-۰/۰۶ میکروگرم در میلی‌لیتر، محاسبه گردیده است [۱۱،۲۰و۲۱]. این نتایج نشان می‌دهد که میزان حساسیت دارویی ایزوله‌های *مالاسزیا فورفور* بومی (بررسی شده در تحقیق حاضر) نسبت به هر دو داروی کتوکونازول و تربینافین در مقایسه با استرین‌های خارجی پایین‌تر است. به عبارت دیگر، به مقادیر بالاتری از این داروها برای مهار رشد ایزوله‌های بومی قارچ نیاز است. این امر می‌تواند ناشی از ماهیت ذاتی قارچ و یا ایجاد مقاومت دارویی در طول زمان به‌دلیل مصرف خودسرانه و بی‌رویه داروهای فوق در داخل کشور باشد. نتایج تحقیق حاضر همچنین نشان داد که حساسیت دارویی *مالاسزیا فورفور* نسبت به کتوکونازول و تربینافین برحسب نوع ایزوله متفاوت است.

در مجموع، نتایج این تحقیق مؤید آن است که به دلیل اختلاف در سطح ایزوله در پاسخ به درمان‌های ضد قارچی رایج، انجام تست‌های ارزیابی حساسیت دارویی بر روی ایزوله‌های *مالاسزیا فورفور* جداسازی شده از موارد بیماری قبل از شروع درمان، امکان انتخاب داروی مناسب و همچنین پروتکل درمانی مؤثر را فراهم ساخته، می‌تواند از ایجاد مقاومت‌های دارویی و مزمن شدن موارد بیماری جلوگیری کند و بهبودی سریع و مناسب بیماران را فراهم آورد.

منابع

1- Anaissie EJ, McGinnis MR. Infections caused by non-*Candida* and non-*Cryptococcus* yeasts. In: Clinical Mycology. Marcel Dekker, Inc., London, U.K, 2003; pp. 260-272.

2- Ajello L, Hay RJ. Diseases caused by *Malassezia* species. In: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections Vol.4: Medical Mycology, New York: Axford University Press. 1998; pp. 20-211.

3- Jensen – Jarlim E, Pouslen LK, Withkieffer M, Ottevanger V, Skov PS. Atopic dermatitis of the face, scalp and neck: type I reaction to the yeast *Pityrosporum ovale*. J. Allergy Clin Immunol 1991; 44-51.

4- Allytya K, Gupta A. Superficial fungal infections: an update on pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis, tinea capitis and onychomycosis. Clin Dermatol 2003; 21: 417-425.

5- Midgley G. The diversity of *Pityrosporum* (*Malassezia*) yeast in vivo and in vitro. Mycopathologia 1989; 106: 143-153.

6- Gueho E, Midgley G. Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. Antonie van Leewenhoek 1996; 69:337-345.

7- Ashbee HR, Evans EG. Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. Clin Microbiol Rev 2002; 6:21-57.

8- Redlin RW. Systemic *Malassezia furfur* in a patient receiving intralipid therapy. Hum Pathol 1985; 16: 815-822.

9- Gueho E, Boekhout T, Ashbee HR, Guillot J, Vanbelkum A. Aergemann J. The role of *Malassezia* species in the ecology of human skin and as pathogens. Med Mycol 1998; 36: 220-229.

10- Silva V, Di Tilia C, Fischman O. Skin colonization by *Malassezia furfur* in healthy children upto 15 years old. Mycopathologia 1996; 32: 143-148.

11- Ushida Y, Nakade T, Kitazawa K. In vitro activity of five antifungal agents against *Malassezia pachydermatis*. Jpn J Vet Sci 1990; 52 (4): 851-853.

12- Hammer KA, Carson CF, Riley TV. In Vitro activities of ketoconazole, econazole, miconazole and *Melaeuca alternifolia* (Tea Tree) oil against *Malassezia* species. Antimicrob Ag Chemother 2000; 44(2): 467- 469.

13- Kauffman CA, Carver PL. Antifungal agents in the 1990s. Current status and future developments. Drugs 1998; 53: 539-549.

14- Strippoli V, Piacentinini A, d, Auria FD, Simonetti N. Antifungal activity of ketoconazole and other azoles against *Malassezia furfur* In vitro and In vivo. Infection 1997; 25(5): 303-306.

15- Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, Summerbell RC. In vitro susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, itraconazole and terbinafine. Br J Dermatol. 2000; 142 (4): 758-765.

www.SID.ir

Archive of SID

16- Gupta AK, Kohli Y. In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole against dermatophytes and nondermatophytes and in vitro evaluation of combination antifungal activity. Br J Dermatol. 2003; 149 (2): 296-305.

17- Guillot J, Gueho E, Lesourd M. Identification of *Malassezia* species. J Mycol Med 1996; 6: 103-110.

18- Shams M, Moosavi M, Rassaee MJ, Razzaghi M. Identification of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor submitted to the Razi hospital in Tehran. Iranian Biomed J 2001; 5(4): 121-126.

19- Leeming JP, Sansom JE, Burton JL. Susceptibility of *Malassezia furfur* subgroups to terbinafine. Br J Dermatol 1997; 137: 767-777.

20- Venugopal P. Venugopal T. Antidermatophytic activity of garlic in vitro. Inter. J Dermatol 1995; 34(4): 278-279.

21- Schmidt A., Horster B. In vitro susceptibility of *Malassezia furfur* against azole compounds. Mycoses 1990; 39(7-8): 309-312.

Archive of SID

www.SID.ir