حساسیت دارویی نسبت به داروهای آزولی در گونه‌های کاندیدا جداشده از بیماران مبتلا به عفونت قارچی ناخن

انسیه لطفعلی[۱]
زهرا چراغی[۲]
یاسمین فرزانه[۳]
زکیه دهباشی[۳]
مهتاب دریان[۳]
مهیار کی‌مرام[۴]
اعظم فتاحی[۵]

۱. گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. کمیته پژوهشی دانشجویان، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۵. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:
اعظم فتاحی

تهران، خیابان طالقانی، شماره ۴۱۵
پست الکترونیک:
afattahi@sina.tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است

زمینه و هدف: اونیکومایکوزیس یک عفونت ناشی از قارچ‌های مخمری، رشته‌ای و غیررشته‌ای می‌باشد که به دلیل شرایط مختلف ایجاد می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی الگوی حساسیت به آزول‌ها در گونه‌های کاندیدای جداشده از بیماران ایرانی در شهر تهران انجام شد.

روش اجرا: پس از نمونه‌گیری از بیماران، برای شناسایی سویه‌های جداشده از محیط کروم آگار کاندیدا استفاده و تست PCR-Sequencing انجام شد. سپس الگوی حساسیت دارویی گونه‌ها به فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول با استفاده از روش استاندارد CLSI-M27-A3 / S4 تعیین شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۳۴ جدایه کاندیدا شناسایی شد که ۲۶ جدایه (۷۶/۵٪) کاندیدا آلبیکنس و ۸ جدایه (۲۳/۵٪) کاندیدا گلابراتا بودند. نسبت به فلوکونازول، ۴ تا (۱۱٪) از جدایه‌ها حساس وابسته به دوز بودند و بقیه حساس بودند. دربرابر ایتراکونازول، ۲۱ ایزوله (۶۱٪) حساس وابسته به دوز و ۲ (۵٪) ایزوله مقاوم شناسایی شد و در برابر کتوکونازول، همه جدایه‌ها حساس بودند. میانگین هندسی (GM) حداقل غلظت مهاری فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول به‌ترتیب ۰/۳۲، ۰/۲۱ و ۰/۱۵ میکروگرم در میلی‌لیتر بود. در این مطالعه، بیشترین گونه جداشده، گونه C. albicans بود. با توجه به مقادیر GM، مؤثرترین آزول، کتوکونازول بود.

نتیجه‌گیری: شیوع و الگوی حساسیت گونه‌های کاندیدا به آزول ممکن است در جمعیت‌های مختلف بیماران متفاوت باشد، بنابراین توصیه می‌شود پزشکان به نتایج آزمایشات حساسیت دارویی توجه کنند و سپس بیماران را با درنظرگرفتن تداخلات دارویی و عوارض جانبی درمان کنند.

کلیدواژه‌ها: اونیکومایکوزیس، کاندیدا البیکنس، کاندیدا گلابراتا، تست‌های حساسیت دارویی

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۳/۱۴ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۴/۰۲

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۴۰۰، دوره‌ی ۱۲ (۲): ۱۰۰-۹۱

مقدمه

اونیکومایکوزیس رایج‌ترین درگیری ناخن با شیوع جهانی ۵/۵٪ است و در بیشتر موارد قسمت انتهایی بستر ناخن را درگیر می‌کند[۱]. تظاهرات اونیکومایکوزیس شامل تغییر رنگ، شکنندگی یا ضخیم‌شدن ناخن است که اغلب با گذر زمان بدتر می‌شود[۲]. فاکتورهای مستعدکننده مختلفی ازجمله واردشدن ضربه‌های مداوم به ناخن، نقص ایمنی، دیابت، پسوریازیس و مصرف سیگار احتمال ابتلا به اونیکومایکوزیس را افزایش می‌دهند[۳].

این عفونت قارچی می‌تواند توسط درماتوفیت‌ها،

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

مخمرها و کپک‌های غیردرماتوفیتی ایجاد شود که شیوع هرکدام از آن‌ها با توجه به منطقه جغرافیایی متفاوت است[۱و۳]. طبق مطالعات، اونیکومایکوزیس ناشی از مخمرها در ایران، ایتالیا، ترکیه، عربستان، هند و اندونزی فراوانی بیشتری دارد[۴-۶]. در بین مخمرها بیشترین شیوع مربوط به گونه‌های کاندیدا است و اصلی‌ترین پاتوژن در اونیکومایکوزیس کاندیدایی، ک. آلبیکنس گزارش شده است[۳و۷]. همچنین سایر گونه‌های کاندیدا ازجمله ک. کروزه ای، ک. پاراپسیلوزیس، ک. تروپیکالیس، ک. گلابراتا و غیره در برخی از نمونه‌های اونیکومایکوزیس گزارش شده‌اند[۶و۷].

گونه‌های کاندیدا بیشتر باعث عفونت ناخن‌های دست می‌شوند و درگیری ناخن‌های دست در خانم‌ها بیشتر گزارش شده است[۴و۵]. تظاهرات این عفونت قارچی در ناخن‌ها به همراه درد و ناخوشی، باعث اختلال در سلامت روانی و فعالیت‌های اجتماعی بیماران می‌شود[۸]. اونیکومایکوزیس درمان‌نشده باعث تخریب کامل نسج ناخن می‌شود و همچنین می‌تواند منجر به ایجاد عفونت‌های ثانویه شود[۱]. با توجه به تاثیر این عفونت قارچی بر کیفیت زندگی افراد و ایجاد اختلال در سلامت جسمی و روانی بیماران، یافتن روش‌های درمانی مناسب امری ضروری است[۱و۹].

داروهای ضدقارچی نقش مهمی در حذف کاندیدا از نسج ناخن دارند و آزول‌ها، مؤثرترین دارو علیه اونیکومایکوزیس کاندیدایی هستند[۳و۷]. زمانی که درگیری ناخن با عامل قارچی به ۵۰٪ برسد درمان با داروهای خوراکی لازم است. در بیشتر مواقع جهت درمان عفونت قارچی ناخن خصوصاً با عوامل کاندیدایی از داروهای آزولی مانند فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول استفاده می‌شود. هرسه این داروها با تأثیر بر ستوکروم P-450 از ساخت ارگوسترول قارچی جلوگیری می‌کنند. فلوکونازول دارای فعالیت علیه قارچ‌های مخمری و درماتوفیتی می‌باشد و بیشتر در مواقعی که سایر داروها در دسترس نباشند مورد استفاده قرار می‌گیرد. ایتراکونازول دارای اثر گسترده برروی عوامل کاندیدایی و درماتوفیتی است و در ۸۰-۷۰ درصد موارد از این دارو جهت درمان استفاده می‌شود. اگرچه کتوکونازول دارای اثر قارچ کشی است اما باید به سمیت کبدی که ایجاد می‌کند دقت شود. درمان اونیکومیکوزیس بسیار زمان‌بر و پرهزینه است و وجود فاکتورهای زمینه ای، احتمال عود این بیماری را بیشتر می‌کنند[۷و۱۰].

در گذشته گونه‌های مختلف کاندیدا به داروهای ضد قارچی حساسیت نشان می‌دادند اما امروزه موارد مقاومت دارویی در بین گونه‌ها گزارش می‌شود. بنابراین برای کاهش احتمال شکست درمان باید پروتکل‌های درمانی را بر اساس یافته‌های جدید ادامه داد و حساسیت دارویی گونه‌های مختلف را سنجید تا بهترین دارو انتخاب شود[۱۰و۱۱].

با توجه به اهمیت مقاومت دارویی نسبت به داروهای ضدقارچی در این پژوهش به ارزیابی حساسیت دارویی گونه‌های کاندیدا جدا شده از بیماران مبتلا به اونیکومایکوزیس نسبت به داروهای ایتراکونازول، فلوکونازول و کتوکونازول می‌پردازیم.

روش مطالعه

مطالعه حاضر بر روی گونه‌های کاندیدا جداشده از بیماران مشکوک به اونیکومایکوزیس مراجعه‌کننده به آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشکده پزشکی علوم پزشکی شهید بهشتی و مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام دانشگاه تهران در فاصله زمانی ۱۳۹۹-۱۳۹۵ انجام شد. در این مطالعه به بررسی میزان حساسیت دارویی این گونه‌ها دربرابر داروهای ایتراکونازول، فلوکونازول و کتوکونازول پرداختیم. شرط ورود به مطالعه، وجود علائم بالینی اونیکومایکوزیس بوده است و بیمارانی که در فاصله زمانی یک ماه قبل از مراجعه از داروی ضدقارچی استفاده کرده بودند از

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

مطالعه خارج شدند.

آزمایش مستقیم

با اسکالپل استریل از نواحی درگیر ناخن نمونه‌گیری شد و مقداری از نمونه بر روی لام تمیز قرار گرفت. یک قطره KOH 10% بر روی نمونه ناخن ریخته شد و برای ده دقیقه در محیط آزمایشگاه ماند تا شفاف شود. سپس بر روی آن یک لامل قرار گرفته و نمونه ازنظر وجود مخمر، جوانه یا میسلیوم قارچی در زیر میکروسکوپ بررسی شد.

کشت در محیط کروم آگار کاندیدا

برای افتراق اولیه گونه‌ها از محیط کروم آگارکه یک محیط اختصاصی رنگزا جهت شناسایی بعضی از گونه‌های کاندیدا می‌باشد، استفاده شد. برای کشت نمونه‌ها بر روی این محیط، با یک لوپ استریل نمونه‌ها برداشته شده و بر روی محیط کروم آگار کشت داده شدند. سپس به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. برای به‌دست‌آوردن کلونی تک و منفرد از روش کشت خطی استفاده شد. بعد ازگذشت این زمان، کلنی‌های مخمری رشد کرده و بررسی شدند. با توجه به اینکه هرگونه بر روی محیط کروم آگار رنگ خاصی تولید می‌کند، می‌توان یک افتراق اولیه برای گونه‌ها انجام داد. بر روی این محیط ک. آلبیکنس به رنگ سبز، ک. تروپیکالیس به رنگ آبی، ک. گلابراتا به رنگ صورتی ارغوانی، ک. کروزه‌ای به رنگ بنفش کمرنگ و ک. پاراپسیلوزیس به رنگ صورتی متمایل به سفید مشاهده می‌شوند.

استخراج DNA

برای شناسایی مولکولی گونه‌ها، ابتدا با روش کلروفرم از کلنی‌های کشت تازه ۲۴ ساعته گونه‌های کاندیدا DNA استخراج شد. سپس برای تقویت ناحیه ITS-rDNA با استفاده از پرایمرهای (5'-ITS1 TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3') and ITS4 PCR (5'- TCCTCCGCTTATTGATATGC-3') انجام شد. ۲۰ میکرولیتر از محصول PCR برای توالی‌یابی با استفاده از پرایمرهای مذکور برداشت شد و درنهایت برای تأیید گونه‌ها، توالی‌های به‌دست‌آمده با توالی‌های مشابه در پایگاه NCBI (http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) مقایسه شد[۱۲].

تست حساسیت دارویی

ایزوله‌های بالینی کاندیدا بر روی محیط کشت سابورو دکستروز آگار (Mereck, Germany) کشت داده شد و در انکوباتور ۳۰ درجه به مدت ۲۴ ساعت قرار گرفت. بعد از این زمان، از کلنی مخمری کاندیدا برداشت کرده و درون لوله آزمایش حاوی ۵ سی‌سی آب مقطر ریخته شد و کاملاً تکان داده شد. سپس با اسپکتروفوتومتر (Apel. PD303. Japan) با طول موج ۵۳۰ نانومتر، با بلانک آب مقطر و خوانش ترانس میتنس (T)، نور عبوری اندازه‌گیری شد که نور عبوری ۷۵ تا ۷۷ درصد معادل ۵×۱۰۳ CFU/ml سلول قارچی است. طبق پروتکل CLSI- M27-A3/S4، با آب مقطر استریل آن‌را به میزان ۱ به ۱۰ رقیق کرده (۱میلی‌لیتر از سوسپانسیون اولیه + ۹ میلی‌لیتر آب مقطر)، سپس سوسپانسیون ثانویه و جدید را با افزودن RPMI به میزان۱ به ۱۰۰رقیق کرده (۱۰۰ میکرولیتر سوسپانسیون ثانویه ۹/۹ میلی لیتر به همراه RPMI).

محلول‌های رقیق‌شده از داروهای ایتراکونازول، فلوکونازول و کتوکونازول (Sigma, USA) با غلظت ۱۲۸۰ میکروگرم در میلی‌لیتر، با توجه به استانداردهای ازمایشگاهی و بالینی M27-A3,S4 CLSI آماده شد و حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه رقت‌های دارویی برای فلوکونارول از آب و برای ایتراکونازول و کتوکونازول از DMSO استفاده شد[۱۳و۱۴]. برای تهیه استوک دارویی فلوکونازول، طبق پروتکل M27-A3 CLSI مقدار ۰/۰۱۲۸ گرم از داروهای نام‌برده در یک میلی‌لیتر از حلال مناسب حل شده و سپس جهت

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

تهیه محلول پایانی، یک میلی‌لیتر محلول استوک تهیه‌شده به ۹ میلی‌لیتر از محیط کشت RPMI-1640 اضافه شد که غلظت نهایی داروها به ۱۲۸ میکروگرم در لیتر رسید.

محیط کشت RPMI 1640 دارای ال گلوتامین و بدون کربنات (Invitrogen, GIBCO) طبق دستورالعمل موجود در بروشور تهیه شد و برای ارزیابی دارویی در میکروپلیت استفاده شد.

رقت‌های سریالی ازداروهای موردنظر با غلظت ۰/۰۶ تا ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر با محیط RPMI تهیه شد و به میزان ۱۰۰ میکرولیتر از رقت‌ها به چاهک‌های میکروپلیت ۹۶ خانه‌ای (Roskilde, Denmark) اضافه شد و در مرحله بعد ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون قارچی به هر چاهک اضافه شد و بدین‌ترتیب تعداد سلول‌های مخمری در هر چاهک برابر با $2/5\times10^3$ CFU/ml شد. در این تحقیق گونه استاندارد کاندیدا آلبیکنس ATCC10231 به‌عنوان کنترل استفاده شد. میکروپلیت را بر روی دستگاه shaker به مدت ۳ دقیقه قرار داده تا کاملاً هموژن شد. سپس به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت در انکوباتور نگه داشته و پس از هر بازه زمانی MIC گزارش شد. آزمایشات در غلظت‌های مختلف داروهای ضدقارچی براساس روش رقت‌سازی با سه تکرار در میکروپلیت ۹۶ خانه‌ای انجام شد.

برای داروی فلوکونازول ایزوله‌های دارای MIC≤8 (µg/mL) به‌عنوان حساس، MIC=16-32 (µg/mL) حساس وابسته به دوز و MIC≥64 (µg/mL) مقاوم درنظر گرفته شدند. در مورد داروی ایتراکونازول نیز ایزوله‌های دارای MIC≤0.125 (µg/mL) حساس، MIC بین ۰/۵-۰/۲۵ (µg/mL) حساس وابسته به دوز و MIC≥1 (µg/mL) مقاوم بوده‌اند. در داروی کتوکونازول MIC≥4 (µg/mL) مقاوم درنظر گرفته شد[۱۵].

یافته‌ها

در این مطالعه از میان بیماران مشکوک به اونیکومایکوزیس که جهت تشخیص عفونت قارچی ناخن به آزمایشگاه ارجاع شده بودند، با توجه به نتایج آزمایش مستقیم و کشت، ۳۴ بیمار مبتلا به اونیکومایکوزیس کاندیدایی بودند که اطلاعات آنان در جدول ۱ ذکر شده است. با بررسی تولید رنگ گونه‌ها بر روی محیط کروم آگار کاندیدا و تعیین توالی، گونه‌ها تعیین هویت شدند و ۲۶ ایزوله (۷۶/۵ درصد) کاندیدا البیکنس و ۸ ایزوله (۲۳/۵ درصد) کاندیدا گلابراتا بودند.

با انجام تست‌های حساسیت دارویی، الگوی مقاومت به داروهای ضدقارچی ۳۴ گونه از کاندیداهای جداشده در جدول ۲ بیان شده است. مقادیر MIC 50 و MIC 90 در جدول ۳ ذکر شده است.

با توجه با آزمایشات انجام‌شده میانگین هندسی MICs (µg/ml) داروهای فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول به‌ترتیب ۰/۳۲، ۰/۲۱ و ۰/۱۵ بوده است.

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران

متغیر	تعداد	درصد
جنسیت		
مرد	۱۲	۳۶
زن	۲۲	۶۴
سن (سال)		
کمتر از ۳۰	۷	۲۱
بین ۳۰ تا ۶۰	۱۸	۵۳
بیشتر از ۶۰	۹	۲۶
محل ضایعه		
دست	۲۱	۶۲
پا	۹	۲۶
دست و پا	۴	۱۲
بیماری زمینه‌ای		
دیابت	۸	۲۳
پسوریازیس	۳	۹
بدون بیماری	۲۳	۶۸

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

جدول ۲: حداقل غلظت‌های مهارکننده (MIC) داروهای فلوکونازول، ایتراکونارول و کتوکونازول (µg/ml)

شماره	گونه	فلوکونازول	الگوی مقاومت	ایتراکونازول	الگوی مقاومت	کتوکونارول	الگوی مقاومت
۱	ک. البیکنس	۰/۵	حساس	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس
۲	ک. البیکنس	۰/۲۵	حساس	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس
۳	ک. البیکنس	۰/۲۵	حساس	۱	مقاوم	۰/۰۶	حساس
۴	ک. البیکنس	۰/۵	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس
۵	ک. البیکنس	۰/۱۲۵	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۲۵	حساس
۶	ک. البیکنس	۰/۵	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۲۵	حساس
۷	ک. البیکنس	۰/۲۵	حساس	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۲۵	حساس
۸	ک. البیکنس	۰/۱۲۵	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۱۲۵	حساس
۹	ک. البیکنس	۰/۰۶	حساس	۱	مقاوم	۰/۰۶	حساس
۱۰	ک. البیکنس	۰/۱۲۵	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۱۲۵	حساس
۱۱	ک. البیکنس	۱۶	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس
۱۲	ک. البیکنس	۰/۲۵	حساس	۰/۱۲۵	حساس	۰/۲۵	حساس
۱۳	ک. البیکنس	۰/۱۲۵	حساس	۰/۰۶	حساس	۱	حساس
۱۴	ک. البیکنس	۰/۰۶	حساس	۰/۰۶	حساس	۰/۲۵	حساس
۱۵	ک. البیکنس	۰/۱۲۵	حساس	۰/۰۶	حساس	۰/۲۵	حساس
۱۶	ک. البیکنس	۰/۰۶	حساس	۰/۰۶	حساس	۰/۱۲۵	حساس
۱۷	ک. البیکنس	۰/۲۵	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۲۵	حساس
۱۸	ک. البیکنس	۰/۲۵	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۵	حساس
۱۹	ک. البیکنس	۱۶	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس	۰/۱۲۵	حساس
۲۰	ک. البیکنس	۰/۰۶	حساس	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس
۲۱	ک. البیکنس	۰/۲۵	حساس	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس
۲۲	ک. البیکنس	۰/۰۶	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس
۲۳	ک. البیکنس	۰/۵	حساس	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۵	حساس
۲۴	ک. البیکنس	۰/۱۲۵	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۱۲۵	حساس
۲۵	ک. البیکنس	۰/۰۶	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۱۲۵	حساس
۲۶	ک. البیکنس	۰/۰۶	حساس	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس
۲۷	ک. گلابراتا	۰/۰۶	حساس	۰/۲۵	حساس وابسته به دوز	۰/۲۵	حساس
۲۸	ک. گلابراتا	۱۶	حساس وابسته به دوز	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۵	حساس
۲۹	ک. گلابراتا	۰/۲۵	حساس	۰/۱۲۵	حساس	۰/۱۲۵	حساس
۳۰	ک. گلابراتا	۰/۵	حساس	۰/۰۶	حساس	۰/۱۲۵	حساس
۳۱	ک. گلابراتا	۰/۲۵	حساس	۰/۰۶	حساس	۰/۰۶	حساس
۳۲	ک. گلابراتا	۱۶	حساس وابسته به دوز	۰/۰۶	حساس	۰/۲۵	حساس
۳۳	ک. گلابراتا	۰/۵	حساس	۰/۵	حساس وابسته به دوز	۰/۵	حساس
۳۴	ک. گلابراتا	۱۶	حساس وابسته به دوز	۰/۱۲۵	حساس	۰/۵	حساس

در داروی فلوکونازول تعداد ۴ (۱۱٪) ایزوله حساس وابسته دوز بوده و مابقی حساس بوده‌اند. در داروی ایتراکونازول تعداد ۲۱ (۶۱٪) ایزوله حساس وابسته به دوز و ۲ عدد (۵٪) مقاوم مشخص گردید و در داروی کتوکونازول تمام ایزوله‌ها حساس بوده‌اند. توزیع فراوانی گونه‌های کاندیدا براساس رقت داروهای مورد استفاده در شکل ۱ نشان داده شده است.

بحث

اونیکومایکوزیس به عفونت‌های حاصل از فعالیت قارچ‌های مخمری، درماتوفیتی و غیردرماتوفیتی برروی ناخن دست و پا اطلاق می‌شود. این بیماری در هر دو جنس ایجاد شده و شیوع آن به عوامل مختلفی چون شغل، نحوه زندگی و بیماری‌هایی چون دیابت و پسوریازیس بستگی دارد. این بیماری مرگ و میر ندارد اما می‌تواند کارکردن انسان را تحت تأثیر خود قرار

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

جدول ۳: مقادیر MIC (50) و MIC (90) گونه‌های کاندیدا (µg/ml)

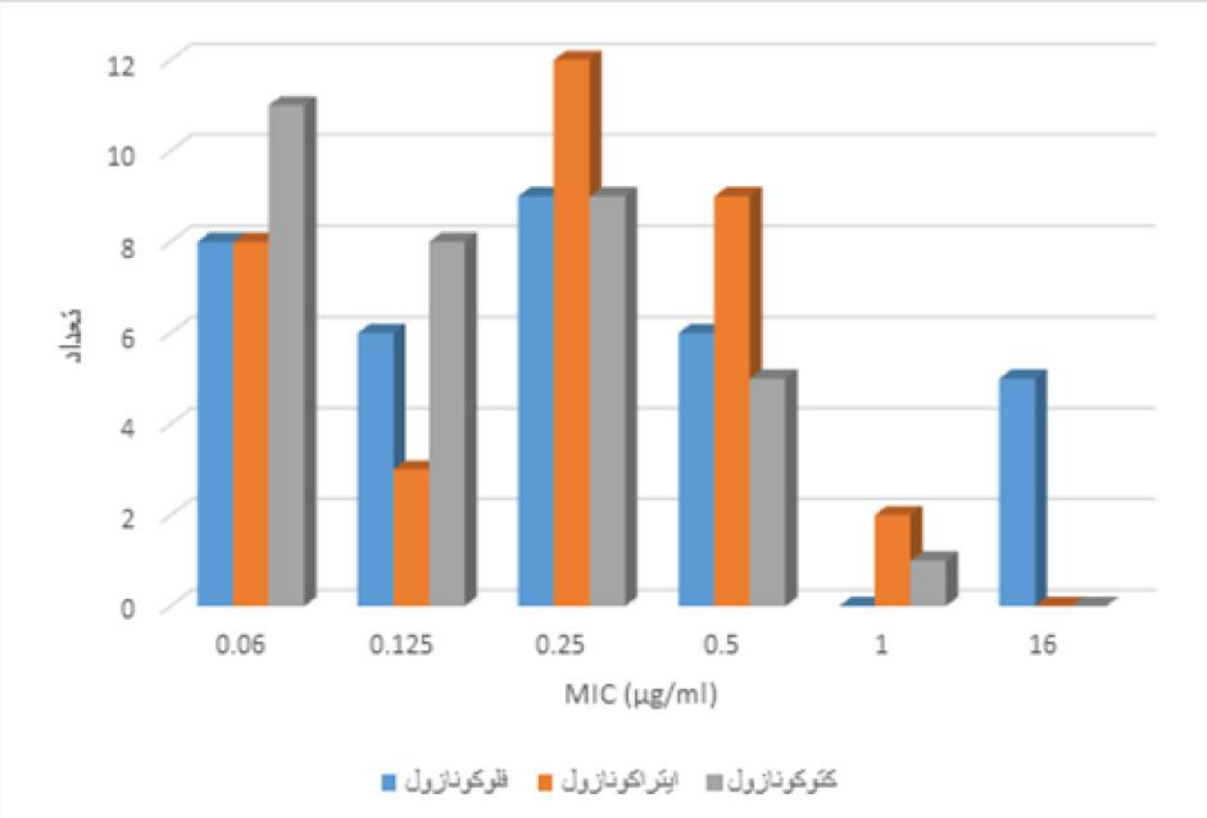
داروی ضدقارچی		فلوکونازول			ایتراکونازول			کتوکونازول		
گونه‌های کاندیدا (تعداد)	درصد	MIC (50)	MIC (90)	MIC range	MIC (50)	MIC (90)	MIC range	MIC (50)	MIC (90)	MIC range
ک. البیکنس (۲۶)	۷۶/۵	۰/۱۲۵	۰/۵	۰/۰۶–۰/۵	۰/۲۵	۰/۵	۰/۰۶–۱	۰/۲۵	۰/۲۵	۰/۰۶–۱
ک. گلابراتا (۸)	۲۳/۵	۰/۵	۱۶	۰/۰۶–۱۶	۰/۱۲۵	۰/۲۵	۰/۰۶–۰/۵	۰/۲۵	۰/۵	۰/۰۶–۰/۵

دهد و سبب بروز مشکلات روحی می‌شود[۱۶].

هدف از درمان عفونت قارچی ناخن، ازبین‌بردن عامل بیماری‌زا و جلوگیری از عود مجدد آن می‌باشد که با توجه به رشد کند ناخن‌ها این امر مشکل بوده و نیازمند تحقیقات جامع در مورد نحوه و میزان استفاده از داروها می‌باشد. در درمان این نوع از عفونت قارچی با توجه به نوع ارگانیسم بیماری‌زا داروهای مختلفی استفاده می‌شود که بیشترین آن‌ها فلوکونارول و ایتراکونازول می‌باشند[۱۷و۱۸].

با توجه به مقاومت‌های حاصله درنتیجه مصرف داروهای ضدقارچی، در این مطالعه بر آن شدیم تا با بررسی الگوی حساسیت دارویی، میزان مقاومت به داروها در جمعیت مورد مطالعه بررسی شود.

در مطالعه حاضر با بررسی نمونه‌های دریافت شده از بیماران، ۲۶ استرین ک. آلبیکنس و ۸ استرین ک. گلابراتا تشخیص داده شد که بیانگر شیوع بیشتر ک. آلبیکنس در ایجاد بیماری می‌باشد. فتاحی‌نیا و همکاران با بررسی ۴۳۳ نمونه مشکوک به اونیکومایکوزیس در خوزستان ۱۵۴ مورد مثبت را گزارش کردند و بیشترین عامل بیماری‌زا در بین عوامل



شکل ۱: توزیع فراوانی گونه‌های کاندیدا براساس رقت داروهای فلوکونارول، ایتراکونازول و کتوکونازول.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

مختلف، گونه‌های جنس کاندیدا بوده‌اند که شیوع ک. آلبیکنس از بقیه گونه‌ها بالاتر بوده است[۱۹]. لطفعلی و همکاران در مطالعه‌ای که به بررسی مولکولی کاندیداهای جداشده از ناخن پرداخته بودند، بیشترین عامل بیماریزا را کاندیدا آلبیکنس گزارش کرده‌اند[۶]. همچنین Paskevicius و همکاران با بررسی بر ۴۲۲۹ نمونه، تعداد ۲۰۴۴ نمونه گونه‌های جنس کاندیدا جدا کرده‌اند که بیشترین گونه آن، کاندیدا آلبیکنس به تعداد ۷۸۹ استرین بوده است[۲۰].

در بررسی‌های انجام‌شده در مطالعه حاضر، رنج MICs (µg/ml) داروهای فلوکونازول، ایتراکونازول و کتوکونازول به‌ترتیب ۱۶-۰/۰۶، ۱-۰/۰۶ و ۱-۰/۰۶ بوده است. ۴ استرین حساس وابسته به دوز در برابر داروی فلوکونازول، ۲ استرین مقاوم و ۲۱ استرین حساس وابسته به دوز در برابر داروی ایتراکونازول گزارش شد. تمام استرین‌ها حساس به کتوکونازول بوده‌اند.

Galimberti در مطالعه‌ای بیان کرد که کتوکونازول در کنترل اونیکومایکوزیس کاندیدایی نقش مثبت دارد و هیچ عارضه جانبی و سمیت در بیماران تحت درمان با کتوکونازول خوراکی (۲۰۰ میلی‌گرم در روز) به مدت ۶/۵ ماه مشاهده نکرد[۲۱].

محمدی و همکاران طی تحقیقی بر کاندیدا آلبیکنس‌های جدا شده از اونیکومایکوزیس بیان کردند که ۸ استرین مقاوم و ۱۹ استرین حساس وابسته به دوز در برابر داروی فلوکونازول وجود داشته‌اند و شاهد ۶ مورد مقاومت و ۱۸ مورد حساس وابسته به دوز در برابر داروی ایتراکونازول بوده‌اند[۲۲]. در مطالعه‌ای دیگر مبین و همکاران برروی کاندیدا آلبیکنس‌های جدا شده از اونیکومایکوزیس تحقیقی انجام دادند که در آن رنج MICs (µg/ml) فلوکونارول و ایتراکونازول به ترتیب، ۲-۰/۱۲۵ و ۰/۰۱۵-۰/۰۶ بوده است که بیانگر حساس‌بودن تمام ایزوله‌ها نسبت به داروهای نام برده است[۲۳]. Sav و همکاران در تحقیقی که به بررسی الگوی مقاومت دارویی ک. آلبیکنس و ک. گلابراتای جدا شده از عفونت ناخن پرداخته‌اند، عنوان کردند که تمام ایزوله‌ها نسبت به داروی فلوکونارول و کتوکونازول حساس بوده‌اند اما ۲ مورد مقاومت، ۸ مورد حساس وابسته به دوز و ۳ مورد حساسیت را در برابر داروی ایتراکونازول مشاهده کرده‌اند[۱۰].

وریکونازول به‌دلیل قیمت بالا برای درمان استفاده نمی‌شود. میکونازول و کتوکونازول جز اولین آزول‌ها هستند که در درمان اونیکومایکوزیس استفاده می‌شوند که همراه با تداخلات دارویی می‌باشند. تربینافین و ایتراکونازول نیز به دلیل عوارض جانبی با احتیاط استفاده می‌شوند. فلوکونازول به‌عنوان درمان جایگزین استفاده می‌شود[۲۴].

در مطالعه ما MIC پایین فلوکونازول برای تمامی گونه‌های کاندیدایی به‌دست آمد، اما فقط ۱ مورد از گونه ک. البیکنس و ۳ مورد از گونه ک. گلابراتا دارای حساسیت وابسته به دوز شناخته شدند.

در داروی ایتراکونازول تعداد ۲۱ (۶۱٪) ایزوله حساس وابسته به دوز و ۲ عدد (۵٪) مقاوم مشخص گردید و در داروی کتوکونازول تمام ایزوله‌ها حساس بوده‌اند. کتوکونازول فعالیت بسیار خوبی علیه گونه‌های کاندیدای ایزوله شده در این مطالعه داشته است.

آزمایش ایتراکونازول نشان داده که میزان MIC ایتراکونازول علیه گونه‌های جدا شده بالاست و فقط ۱۱ مورد حساس می‌باشند (۵۶ مورد ک. البیکنس و ۵ مورد ک. گلابراتا).

طبق نتایج مطالعه ما، در اونیکومایکوزیس کاندیدایی کتوکونازول بسیار مؤثرتر از ایتراکونازول است.

نتیجه می‌گیریم که اپیدمیولوژی اونیکومایکوزیس کاندیدایی در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. در مطالعه ما، بیشترین فراوانی گونه‌های ایزوله شده از اونیکومایکوزیس کاندیدایی در منطقه ما ک. لبیکنس و سپس ک. گلابراتا بود. الگوی مقاومت دارویی بیانگر تأثیر بهتر کتوکونازول و فلوکونازول نسبت به ایتراکونازول می‌باشد. بر این اساس پیشنهاد می‌شود

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

که پزشکان برای انتخاب‌کردن پروتکل‌های درمـانی، در گام اول به نتایج حساسیت‌های دارویـی دقـت کننـد و سـپس بـا درنظرگـرفتن تـداخلات دارویـی و عـوارض جانبی اقدام به درمان بیماران کنند.

References

1. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Onychomycosis in the 21st century: an update on diagnosis, epidemiology, and treatment. J Cutan Med Surg 2017; 21(6): 525-39.
2. Lipner SR, and Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol 2019; 80(4): 835-51.
3. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, et al. Onychomycosis: A review. JEADV 2020; 34(9): 1972-90.
4. Khosravi AR, Shokri H, Nikaein D, et al. Yeasts as important agents of onychomycosis: in vitro activity of propolis against yeasts isolated from patients with nail infection. J Altern Complement Med 2013; 19(1): 57-62.
5. Chadeganipour M, Mohammadi R. Causative agents of onychomycosis: a 7 year study. J Clin Lab 2016; 30(6): 1013-20.
6. Lotfali E, Miraminmohammadi A, Shahrzad M,et al. Molecular evaluation of candida species as etiologic agents of onychomycosis. Dermatology Cosmetic J 2020; 11(1): 28-34 (Persian).
7. Jayatilake J, Tilakaratne W, Panagoda G. Candidal onychomycosis: A mini-review. Mycopathologia 2009; 168(4): 165-73.
8. Gupta AK, Mays RR. The impact of onychomycosis on quality of life: A systematic review of the available literature. Skin Appendage Disord 2018; 4(4): 208-16.
9. Gupta AK, Studholme C. How do we measure efficacy of therapy in onychomycosis: Patient, physician, and regulatory perspectives. J Dermatol Treat 2016; 27(6): 498-504.
10. Sav H, Baris A, Turan D, et al. The frequency, antifungal susceptibility and enzymatic profiles of Candida species in cases of onychomycosis infection. Microb Pathog 2018; 116: 257-62.
11. Pakshir K, Zomorodian K, Zakaei A, et al. Molecular identification and in-vitro antifungal susceptibility testing of Candida species isolated from patients with onychomycosis. Curr Med Mycol 2015; 1(4): 26.
12. Ghajari A, Lotfali E, Ahmadi NA, et al. Isolation of different species of candida in patients with vulvovaginal candidiasis from Damavand, Iran. Arch Clin Infect Dis 2018;13(6).
13. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard. CLSI Document M27-A3 and Supplement S. 2008; 3: 6-12.
14. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard. CLSI Document M27–S4. 2012.
15. Kuriyama T, Williams DW, Bagg J, et al. In vitro susceptibility of oral Candida to seven antifungal agents. Oral Microbiol Immunol 2005;20(6):349-53.
16. Rafat Z, Hashemi SJ, Saboor-Yaraghi AA, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology, casual agents and demographic characteristics of onychomycosis in Iran. J Mycol Med 2019; 29(3): 265-72.
17. Lipner SR, and Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. J Am Acad Dermatol 2019; 80(4): 853-67.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

18. Bueno J, Martinez C, Zapata B, et al. In vitro activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. Clin Exp Dermatol 2010; 35(6): 658-63.

19. Fatahinia M, Jafarpour S, Rafiei A, et al. Mycological aspects of onychomycosis in Khuzestan Province, Iran: A shift from dermatophytes towards yeasts. Curr Med Mycol. 2017; 3(4): 26.

20. Paškevičius A, Švedienė J, Kiverytė S, et al. Candida Distribution in onychomycosis and in vitro susceptibility to antifungal agents. Acta Dermatovenerol Croat 2020; 28(4): 204-9.

21. Kavli G, Midelfart K, Moseng D, et al. Trichophyton-rubrum-lnfected toenails treated with ketoconazole and partial nail avulsion. Dermatology 1984;169(4):191-93.

22. Mohammadi F, Ghasemi Z, Familsatarian B, et al. Relationship between antifungal susceptibility profile and virulence factors in Candida albicans isolated from nail specimens. Rev Soc Bras Med Trop 2020; 53.

23. Mobin M, Szeszs MW, Takahashi JP, et al. Antifungal susceptibility of candida species Isolated from horticulturists with onychomycosis in Piauí, Brazil. Iran J Public Health 2018; 47(12): 1816.

24. Eba M, Njunda AL, Mouliom RN, et al. Onychomycosis in diabetic patients in Fako Division of Cameroon: prevalence, causative agents, associated factors and antifungal sensitivity patterns. BMC Res 2016; 9(1): 1-8.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

Antifungal susceptibility to azoles drugs in Candida species isolated from patients with onychomycosis

Ensieh Lotfali, PhD[1]
Zahra Cheraghi[2]
Yasamin Farzaneh[3]
Zakieh Dehbashi[3]
Mahtab Dorrian[3]
Mahyar Keymaram[4]
Azam Fattahi, PhD[5]

1. Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Student Research Committee, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Student Research Committee, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Jun 04, 2021
Accepted: Jun 23, 2021
Pages: 91-100

Corresponding Author:
Azam Fattahi, PhD

No. 415, Taleqani Ave., Tehran, Iran
Email: afattahi@sina.tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Background and Aim: Onychomycosis is an infection caused by yeast, filamentous and non-filamentous fungi, due to diverse conditions. This study aimed to investigate the pattern of azole susceptibility of candidate species isolated from Iranian patients in Tehran.

Methods: After sampling from patients, identification of the isolated strains were performed with Candida chrom agar medium and PCR-sequencing test. Drug Susceptibility pattern of the species to fluconazole, itraconazole and ketoconazole were determined by CLSI-M27-A3/S4 standard method.

Results: In this study, 34 candidate isolates were identified, of which 26 isolates (76.5%) were Candida albicans and 8 isolates (23.5%) were Candida glabrata. In fluconazole, 4 (11%) of the isolates were dose-dependent sensitive and the others were sensitive. In itraconazole, 21 (61%) dose-dependent isolates and 2 (5%) resistant isolates were identified, and in ketoconazole, all isolates were sensitive. The geometric mean (GM) of the minimum inhibitory concentration for fluconazole, itraconazole and ketoconazole was 0.32, 0.21 and 0.15 μg/mL, respectively. In this study, the most frequently isolated species was C. albicans. According to the GM values, the most effective azoles was ketoconazole.

Conclusion: The prevalence and pattern of susceptibility of Candida species to azole may vary in different populations of patients. Therefore, it is recommended that the clinicians pay attention to the results of drug susceptibility tests and then treat patients by considering drug interactions and side effects.

Keywords: onychomycosis, candida albicans, candida glabrata, antifungal susceptibility test

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-06-23]

Copyright © 2021 Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.