بررسی الگوی مقاومت دارویی گونه‌های درماتوفیت جداشده از ۲۷ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان پوست رازی

صفورا شکوئی‌نژاد

گروه پوست، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

زمینه و هدف: به موازات افزایش موارد ابتلا به درماتوفیتوزیس بدن و درماتوفیتوزیس کشاله ران، موارد گونه‌های مقاوم به داروهای ضدقارچی به‌ویژه تربینافین رو به افزایش است. مطالعه حاضر به‌منظور بررسی الگوی مقاومت دارویی گونه‌های درماتوفیت جداشده از ۲۷ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان پوست رازی طراحی شد.

روش اجرا: نمونه پوسته بیماران از ناحیه کشاله ران، باتک و بدن از حاشیه فعال ضایعه جمع‌آوری شد. مقداری از نمونه پوسته بیمار زیر میکروسکوپ، ازنظر وجود آرتروکنیدی و هایف قارچی بررسی شد. کشت بروی محیط اختصاصی سابورو دکستروزآگار ۲٪ همراه با کلرامفنیکل و سیکلوهگزامید جهت تعین هویت اولیه گونه‌های درماتوفیتی، از خصوصیات مرفولوژیک استفاده شد. برای شناسایی دقیق ترایکوفایتون‌های جداشده از پوسته بیماران به روش ژنوتایپینگ (مولکولی)، از آغازگرهای ITS1 و ITS4 (آغازگرهای یونیورسال) استفاده شد. انجام تست حساسیت دارویی میکرودایلوشن براث طبق پروتکل CLSI-M38-3rd ed - برای ایزوله‌های درماتوفیتی نسبت به داروهایتربینافین، اریتروکونازول، فلوکونازول و وریکونازول انجام شد.

یافته‌ها: ۲۵ بیمار با جدایه ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ آلوده شده بودند. ۲ بیمار با جدایه ترایکوفایتون اینتردیجیتال آلوده شده بودند. در مطالعه حاضر ۴/۲۷ (۱۴/۸۱٪) از بیماران دارای مقاومت ضدقارچی (۱ میکروگرم در میلی‌لیتر≤حداقل غلظت مهار رشد قارچ برای تربینافین) بودند.

نتیجه‌گیری: عدم انجام معاینات قارچ‌شناسی قبل از شروع درمان می‌تواند منجر به تشخیص اشتباه شود. عدم استفاده از تست حساسیت ضدقارچی مدیریت موارد مقاوم به درمان را چالش‌برانگیز می‌کند. ترکیبات درمانی ناکافی و نامناسب می‌تواند تعداد گونه‌های مقاوم در سراسر جهان را افزایش دهد.

کلیدواژه‌ها: ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ، مقاومت تربینافین، درماتوفیتوزیس

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۱۹

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۲، دوره ۱۴ (۴): ۲۱۴-۲۰۹

نویسنده مسئول:
صفورا شکوئی‌نژاد

تهران، بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب

پست الکترونیک:

dr.shakoei@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

شیوع درماتوفیتوزیس در جهان ۲۵-۲۰ درصد تخمین زده شده است[1]. این بیماری بسیار مسری بوده و با ایجاد درگیری التهابی جلدی به‌نام کچلی در نواحی موی سر (به‌خصوص در کودکان)، کشاله ران، ناخن و بدن کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد[1].

در سال‌های اخیر تغییر در اپیدمیولوژی درماتوفیتوز از ترایکوفایتون روبروم به ترایکوفایتون منتاگروفیتس/ اینتردیجیتال گزارش شده است[2]. در حال حاضر نام ترایکوفایتون منتاگروفایتس سروتایپ ۸ به ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ تغییر یافته است که

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

بیشترین گونه درماتوفیتی مقاوم به تربینافین قلمداد می‌شود[۳]. ترایکوفایتون ایندوتینهآ مسئول عفونت‌های مزمن یا عودکننده گسترده پوست است[۳]. استفاده از ترکیب موضعی ضدقارچ و استروئید در مرحله درمان اولیه به‌ویژه در ضایعات التهابی رایج است؛ با این حال، شواهد در مورد مزایای این ترکیب نسبت به تک‌درمانی ضدقارچ موضعی کم و غیرقابل قبول است.

درمان سیستمیک معمولاً شامل ایتراکونازول خوراکی و تربینافین است[۴]. سایر گزینه‌های مؤثر عبارتند از فلوکونازول، وریکونازول و سایر آزول‌ها که در موارد مقاوم به درمان استفاده می‌شود. فلوکونازول، ایتراکونازول و وریکونازول مهارکننده CYP3A4 هستند ازاین‌رو قادر به تداخلات دارویی متعدد هستند. هم‌چنین هر ۴ هفته یکبار تست کبدی باید انجام شود. ازآنجایی که بخش بزرگی از جمعیت میان‌سال و سالمند به دلیل ابتلا به بیماری‌های مختلف تحت درمان دارویی متعدد هستند، تربینافین خوراکی باید در این گروه سنی ترجیح داده شود.

موارد ظهور گونه‌های مقاوم به درمان از دانمارک، سوئیس، چین، بلژیک، آلمان، ژاپن، ایران، فنلاند، سوئیس، فرانسه، عراق و بحرین گزارش شده است[۱۴-۵]. ترایکوفایتون کمپلکس منتاگروفایتس (اینتردیجتال/ منتاگروفایتس ژنوتایپ VIII و ایندوتینهآ)، ترایکوفایتون روبروم و ترایکوفایتون تونسورس به‌ترتیب شایع‌ترین عوامل درماتوفیتی مقاوم به تربینافین در بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس می‌باشند[۴].

تست حساسیت به داروی ضدقارچی هنوز به‌صورت روتین برای مدیریت درماتوفیتوز قارچی در همه آزمایشگاه‌ها مرسوم نیست. اعتقاد قوی بر این است که تست حساسیت داروی ضدقارچی می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را به پزشکان در انتخاب درمان مناسب ارائه دهد و از طریق، ارائه یک رویکرد درمانی هدفمند، مدت زمان درمان را کاهش دهد و همچنین از تغییرات ژنتیکی و مولکولی بیشتر که منجر به مقاومت دارویی می‌شود جلوگیری کند. مطالعه حاضر به‌منظور بررسی الگوی مقاومت دارویی گونه‌های درماتوفیت جداشده از ۲۷ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان پوست رازی طراحی شد.

روش اجرا

جمع‌آوری نمونه پوسته

نمونه پوسته بیماران از ناحیه کشاله ران، باتک و بدن با استفاده از بیستوری مناسب از حاشیه فعال ضایعه جمع‌آوری شد.

آزمایش مستقیم

مقداری از نمونه پوسته بیمار را بر روی لام تمیز گذاشته و یک قطره از Potassium Hydroxide 10% به آن افزوده خواهد شد. سپس یک لامل تمیز بر روی آن قرارگرفته و نمونه زیر میکروسکوپ، ازنظر وجود آرتروکنیدی و هایف قارچی بررسی شد.

کشت برروی محیط اختصاصی سابورو دکستروزآگار ۲٪ همراه با کلرامفنیکل و سیکلوهگزامید

مقادیر کافی از نمونه بالینی بیماران درماتوفیتی را برروی محیط کشت سابورودکستروز آگار حاوی آنتی‌بیوتیک کلرامفینکل و سیکلوهگزامید کشت داده و در انکوباتور تا ۱۴ هفته در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد گذاشته شد و پس از ۷ تا ۱۴ روز از نظر رشد بررسی شد. جهت تعین هویت اولیه گونه‌های درماتوفیتی، از خصوصیات مرفولوژیک استفاده شد.

تعیین هویت عوامل درماتوفیتی به‌واسطه روش‌های مولکولی

برای شناسایی ترایکوفایتون‌های جداشده از پوسته بیماران به روش ژنوتایپینگ (مولکولی)، از آغازگرهای ITS1 و ITS4 (آغازگرهای یونیورسال) استفاده خواهد شد.

از ایزوله‌های کشت مثبت درماتوفیتی بعد از استخراج DNA به‌واسطه روش

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

Phenochlerophorm Glass Bead با استفاده از پرایمرهای ITS 1,4 آزمایش مولکولی PCR انجام شد و نتایج محصول PCR مورد توالی‌یابی قرار خواهد گرفت و تعیین هویت عوامل قارچی بدین‌صورت حاصل خواهد شد.

انجام تست حساسیت دارویی میکرودایلوشن براث طبق پروتکل CLSI-M38-3rd ed-

تست حاسیت دارویی (میکرودایلوشن براث) برای تمامی ایزوله‌های درماتوفیتی به‌دست‌آمده از بیماران طبق پروتکل CLSI-M38-3rd ed- (Clinical and Laboratory Standard Institute)، برای ایزوله‌های درماتوفیتی نسبت به داروهایتربینافین، اریتروکونازول، فلوکونازول و وریکونازول انجام شد. گونه استاندارد حساسیت دارویی نیز در کنار هر تست مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حداقل غلظت مهار رشد قارچ بعد از ۷۲ ساعت قرائت شد.

یافته‌ها

تحقیق حاضر بر روی ۲۷ بیمار درماتوفیتوزیس که به یک دارو مقاوم بودند انجام شد. ۱۲ نفر از بیماران زن و ۱۵ نفر از بیماران مرد بودند. سن جمعیت مورد مطالعه ۱۴/۰۳±۳۹/۲۲ سال (میانگین±انحراف‌معیار) با دامنه سنی ۷۴-۱۰ سال بود.

با توجه به نتایج، ۱۱/۲۷ نفر (۵۱/۹٪) مبتلا به درماتوفیتوزیس بدن و ۱۶/۲۷ نفر (۴۰/۷٪) درماتوفیتوزیس کشاله ران و ۲ نفر توأمان (۷/۴٪) درماتوفیتوزیس کشاله ران و درماتوفیتوزیس دست داشتند.

۲۵ بیمار با جدایه ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ آلوده شده بودند. ۲ بیمار با جدایه ترایکوفایتون اینتردیجیتال آلوده شده بودند.

در مطالعه حاضر ۴/۲۷ (۱۴/۸۱٪) از بیماران دارای مقاومت ضدقارچی (۱ میکروگرم در میلی‌لیتر≤حداقل غلظت مهار رشد قارچ برای تربینافین) بودند.

در مطالعه حاضر ۷/۷۲ بیمار حساسیت وابسته به دوز داشتند (حداقل غلظت مهار رشد قارچ ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر برای یک دارو یا بیشتر). پنج بیمار حساسیت وابسته به دوز به ایتراکونازول، یک بیمار حساسیت وابسته به دوز به فلوکونازول و یک بیمار بیمار حساسیت وابسته به دوز به تربینافین شناسایی شد.

بحث

یک مطالعه آینده‌نگر برای تعیین فراوانی نسبی جدایه‌های ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ مقاوم به تربینافین در فرانسه (پاریس) انجام گرفت. جدایه‌های مقاوم به تربینافین با روش محیط آگار حاوی تربینافین (TCAM) غربالگری و توسط EUCAST تأیید شدند. روش‌های توالی‌یابی برای شناسایی جدایه‌ها در سطح گونه/ژنوتیپ و تجزیه و تحلیل تغییر در ژن اسکوالن اپوکسیداز (SQLE) استفاده شد. در مجموع، ۳ جدایه از ۵۸۰ جدایه (T. rubrum, n=1؛ T. interdigitale, n = 1 و T. indotineae, n =۱) روی محیط آگار حاوی تربینافین رشد کردند[۱۵].

در مطالعه Jabet و همکاران، بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس مقاوم به تربینافین شناسایی شد. بیمار با جدایه ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ آلوده شده بود. در مطالعه Saunte و همکاران، ۱۴ بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس مقاوم به تربینافین شناسایی شدند. ۱۲ بیمار با جدایه ترایکوفایتون روبروم و ۲ بیمار با ترایکوفایتون اینتردیجیتال آلوده شده بودند[۱۶].

در مطالعه فتاحی و همکاران، جدایه ترایکوفایتون منتاگروفایتس ژنوتایپ VIII از خانواده ۴ نفره شناسایی شد. کاهش حساسیت به تربینافین در بالین و شرایط آزمایشگاهی مشاهده شد[۸].

در مطالعه Siopi و همکاران، جدایه‌های ترایکوفایتون که طی ۱۰ سال از بیماران مصر جمع‌آوری شده بود، به‌منظور ارزیابی الگوی حساسیت

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

به تربینافین موردارزیابی قرار گرفتند. در جدایه‌های ترایکوفایتون منتاگروفایتس ژنوتایپ VIII کاهش حساسیت به تربینافین مشاهده شد[۱۷].

در مطالعه Burmester و همکاران، در جدایه‌های ترایکوفایتون منتاگروفایتس ژنوتایپ VIII کاهش حساسیت به تربینافین مشاهده شد[۱۸]. در مطالعه Yamada و همکاران، از بین ۲۰۵۶ جدایه ترایکوفایتون که از بیماران جمع‌آوری شده بود، در ۱۷ جدایه کاهش حساسیت به تربینافین مشاهده شد[۷]. در مطالعه Kong و همکاران، از بین ۱۳۵ جدایه ترایکوفایتون که از بیماران جمع‌آوری شده بود، در ۳۴ جدایه ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ کاهش حساسیت به تربینافین مشاهده شد[۱۹]. در مطالعه فتاحی و همکاران، در جدایه ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ کاهش حساسیت به تربینافین در بالین و شرایط آزمایشگاهی مشاهده شد[۲۰]. در مطالعه sighn و همکاران، از بین ۹۷ جدایه ترایکوفایتون که از بیماران جمع‌آوری شده بود، در ۴۰ جدایه ترایکوفایتون ایندوتینه‌آ کاهش حساسیت به تربینافین مشاهده شد[۲۱].

نتیجه‌گیری می‌شود که عدم انجام معاینات قارچ شناسی قبل از شروع درمان می‌تواند منجر به تشخیص اشتباه شود. عدم استفاده از تست حساسیت ضدقارچی مدیریت موارد مقاوم به درمان را چالش‌برانگیز می‌کند. ترکیبات درمانی ناکافی و نامناسب می‌تواند تعداد گونه‌های مقاوم در سراسر جهان را افزایش دهد.

References

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses 2008; 51: 2-15.
2. Zhan P, Liu W. The changing face of dermatophytic infections worldwide. Mycopathologia 2017; 182: 77-86.
3. Kupsch C, Czaika VA, Deutsch C, Gräser Y. Trichophyton mentagrophytes-a new genotype of zoophilic dermatophyte causes sexually transmitted infections. J Dtsch Dermatol Ges 2019; 17: 493-501.
4. Leyden J. Pharmacokinetics and pharmacology of terbinafine and itraconazole. J Am Acad Dermatol. 1998; 38: S42-7.
5. Sacheli R, Harag S, Dehavay F, et al. Belgian national survey on tinea capitis: Epidemiological considerations and highlight of terbinafine-resistant T. mentagrophytes with a mutation on SQLE gene. J Fungi 2020; 6: E195.
6. Nenoff P, Verma SB, Ebert A, et al. Spread of terbinafine-resistant Trichophyton mentagrophytes type VIII (India) in Germany-the tip of the iceberg? J Fungi 2020; 6: E207.
7. Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, et al. Terbinafine resistance of Trichophyton clinical isolates caused by specific point mutations in the squalene epoxidase gene. Antimicrob Agents Chemother 2017: 61: e00115-17.
8. Fattahi A, Shirvani F, Ayatollahi A, et al. Multidrug-resistant Trichophyton mentagrophytes genotype VIII in an Iranian family with generalized dermatophytosis: report of four cases and review of literature. Int J Dermatol 2021; 60: 686-92.
9. Taghipour S, Pchelin IM, Zarei Mahmoudabadi A, et al. Trichophyton mentagrophytes and T. interdigitale genotypes are associated with particular geographic areas and clinical manifestations. Mycoses 2019; 62: 1084-91.
10. Järv H, Uhrlaß S, Sim kin, et al. Terbinafine resistant Trichophyton mentagrophytes genotype VIII, Indian type, isolated in Finland. J Fungi 2019; 95: P39.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

11. Süß A, Uhrlaß S, Ludes A, et al. Tinea corporis durch ein terbinafin-resistentes Trichophyton-mentagrophytes-isolat vom indischen genotyp bei einem Sðugling aus Bahrain in Deutschland. Hautarzt 2019;70: 888-96.
12. Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, et al. Clinical Trichophyton rubrum strain exhibiting primary resistance to terbinafine. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 82-6.
13. Osborne CS, Leitner I, Favre B, Ryder NS. Amino acid substitution in Trichophyton rubrum squalene epoxidase associated with resistance to terbinafine. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2840-844.
14. Saunte DML, Hare RK, Jørgensen KM, et al. Emerging terbinafine resistance in Trichophyton: Clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations, and a reliable EUCAST method for detection. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e01126-19.
15. Moreno-Sabater A, Normand AC, Bidaud AL, et al. Terbinafine resistance in dermatophytes: A French multicenter prospective study. J Fungi 2022 Feb 23; 8: 220.
16. Jabet A, Brun S, Normand AC, et al. Extensive dermatophytosis caused by terbinafine-resistant Trichophyton indotineae France. Emerg Infect Dis 2022; 28: 229.
17. Siopi M, Efstathiou I, Theodoropoulos K, et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of Trichophyton isolates in Greece: emergence of terbinafine-resistant Trichophyton mentagrophytes type VIII locally and globally. J Fungi 2021; 7: 419.
18. Burmester A, Hipler UC, Hensche R, et al. Point mutations in the squalene epoxidase gene of Indian ITS genotype VIII T. mentagrophytes identified after DNA isolation from infected scales. Med Mycol Case Rep 2019; 26: 23-24.
19. Kong X, Tang C, Singh A, et al. Antifungal susceptibility and mutations in the squalene epoxidase gene in dermatophytes of the Trichophyton mentagrophytes species complex. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65: e00056-21.
20. Firooz A, Lotfali E, Fattahi M, et al. A case of terbinafine-resistant tinea cruris caused by trichophyton tonsurans. Case Rep Dermatol Med 2021; 2021.
21. Singh A, Singh P, Dingemans G, et al. Evaluation of DermaGenius resistance real-time polymerase chain reaction for rapid detection of terbinafine-resistant Trichophyton species. Mycoses 2021; 64: 721-6.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

Evaluate drug resistance pattern of dermatophyte species isolated from 27 patients referred to Razi Hospital

Safoura Shakoeinejad, MD

Department of Dermatology, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: Feb 20, 2024
Accepted: Mar 09, 2024
Pages: 209-214

Corresponding Author:
Safoura Shakoeinejad

Qarib St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran
Email: dr.shakoei@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Background and Aim: In line with the increase in cases of dermatophytosis of the body and dermatophytosis of the groin, the cases of species resistant to antifungal drugs, especially terbinafine, are increasing. The present study was designed to investigate the drug resistance pattern of dermatophyte species isolated from 27 patients referred to Razi Skin Hospital.

Methods: Skin samples of patients were collected from the groin, buttock and body from the active margin of the lesion. Some of the sample was examined under the microscope for the presence of arthroconidia and fungal hyphae. Cultivation on Saburo dextrose agar 2% special medium with chloramphenicol and cyclohexamide was used to determine the primary identity of dermatophyte species, morphological characteristics were used. To accurately identify trichophytons isolated from the skin of patients by (molecular) genotyping method, ITS1 and ITS4 primers were used. Universal primers) were used. Microdilution broth drug sensitivity test was performed according to M38-3rd ed - CLSI protocol for dermatophyte isolates to terbinafine, itraconazole, fluconazole and voriconazole.

Results: 25 patients were infected with Trichophyton indotinae. 2 patients were infected with Trichophyton interdigitale. In the present study, 4.27 (14.81%) of the patients had antifungal resistance (1 μg/ml≤the minimum concentration of fungal growth inhibition for terbinafine).

Conclusion: Failure to perform mycological examinations before initiating treatment can result in misdiagnosis. Do not use the antifungal susceptibility test lead to challenging to manage treatment-refractory cases. inadequate and inappropriate treatment combinations can increase the number of resistant species worldwide.

Keywords: trichophyton indotinae, terbinafine resistance, dermatophytosis

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-04-10]

Copyright © 2024 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.