

بررسی تأثیر عوامل محیطی و داروهای ضد قارچی متداول بر تولید آرتروکونیدیا در گونه‌های رایج جنس ترایکوفایتون و اپیدرموفایتون فلوکوزوم

میترا فرنودیان^۱، سید امیر یزدانپرست^۲، محمد جواد نصیری کاشانی^۲، محمد فریور صدری^۳، زینب قاسمی^۴،
شیرین فره‌یار^۵

^۱ کارشناس ارشد قارچ شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران

^۲ استادیار قارچ شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران

^۳ استادیار درماتومایکولوژی، بیمارستان فوق تخصصی پوست رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ کارشناس علوم آزمایشگاهی، بیمارستان فوق تخصصی پوست رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۵ کارشناس ارشد قارچ شناسی و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

نشانی نویسنده مسؤول: سبزواری، خیابان امیرکبیر، امیرکبیر ۲۵، قطعه ۱۲ شمالی، میترا فرنودیان.

E-mail: Mitra_24_1980@yahoo.com

وصول: ۸۷/۲/۱۵، اصلاح: ۸۷/۰۳/۰۶، پذیرش: ۸۷/۰۵/۳۱

چکیده

زمینه و هدف: درماتوفیت‌ها دسته‌ای از قارچ‌های کراتینوفیلیک هستند که تعدادی از آن‌ها در شرایط *in vivo* قطعاً به نام آرتروکونیدیا تولید می‌کنند و چنین به نظر می‌رسد که این قطعات در بیماری‌زایی نقش مهمی به عهده دارند. تشکیل آرتروکونیدیا به عنوان شاخص عفونت درماتوفیتی در پوست، مو و یا ناخن می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر عوامل محیطی و داروهای ضد قارچی متداول در تولید این عامل بیماری‌زا در تعدادی از درماتوفیت‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی تحلیلی بوده و جامعه پژوهش، شامل بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی تهران در سال ۸۶-۱۳۸۵ می‌باشد که ۵۰ نفر به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شده و پس از تأیید بیماری در آزمایش لام مستقیم، جهت انجام پژوهش مورد استفاده قرار گرفتند. در این مطالعه، تأثیرات عوامل محیطی شامل محیط کشت (سابورو دکستروز آگار، سابورو دکستروز آگار حاوی کلرید سدیم ۵.۳، درصد، ترایکوفایتون آگار شماره ۱ و سابورو دکستروز براث)، دما، PH، CO₂ و داروهای ضد قارچی متداول شامل گریزئوفولوین، کلوتریمازول، ایتراکانازول، تربینافین و بتامتازون بر تولید آرتروکونیدی در گونه‌های ترایکوفایتون و روکوزوم، ترایکوفایتون ویولاسئوم، اپیدرموفایتون فلوکوزوم، ترایکوفایتون روبروم و ترایکوفایتون متاگروفایتیس مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج و داده‌ها با آزمون مجذور کای و تی استیودنت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: بیشترین میزان تولید آرتروکونیدی در محیط سابورو دکستروز آگار با PH ۷/۵، فشار CO₂ ۱۰ درصد در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد پس از ۱۰ روز بود. هیچ رشدی در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد و محیط حاوی کلرید سدیم ۳ درصد و یا بیشتر دیده نشد. در بررسی تأثیرات داروهای ضد قارچی، گریزئوفولوین، کلوتریمازول و بتامتازون باعث تحریک تولید آرتروکونیدی شدند اما ایتراکانازول و به‌خصوص تربینافین موجب مهار تولید و تشکیل آرتروکونیدی شدند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه بر اهمیت و تأثیرپذیری تولید آرتروکونیدی به عنوان شاخص عفونت در *in vivo* از عوامل محیطی مانند PH، دما، فشار CO₂ و محیط کشت در درماتوفیت‌ها تأکید دارد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزواری، دوره ۱۵/ شماره ۲/ صص ۱۱۶-۱۲۲).

واژه‌های کلیدی: آرتروکونیدیا؛ داروهای ضد قارچی؛ ترایکوفایتون؛ اپیدرموفایتون فلوکوزوم.

مقدمه

درماتوفیتوزیس یکی از شایع‌ترین عفونت‌های قارچی در سطح دنیاست و مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که بین ۱۰-۱۵ درصد جمعیت دنیا به این آلودگی مبتلا هستند (۱). درماتوفیت‌ها، دسته‌ای از قارچ‌های کراتینوفیلیک هستند که تعدادی از آن‌ها در شرایط *invivo* قطعاتی به نام آرتروکونیدیا تولید می‌کنند و چنین به نظر می‌رسد که این قطعات در بیماری‌زایی نقش مهمی به عهده دارند (۲). علی‌رغم بهبود سریع کیفیت درمان درماتوفیتوزیس طی دهه اخیر، جنبه‌های بسیاری از عفونت‌های درماتوفیتی ناشناخته مانده است. از طرف دیگر، در ضایعات درماتوفیتی به خصوص انیکومایکوزیس حدود ۸۰-۸۵ درصد موفقیت درمان مخصوصاً با تریبنافین وجود داشته است (۳) که از دلایل مهم ۲۰-۱۵ درصد عدم موفقیت درمان می‌توان عواملی همچون مقاومت دارویی، عدم نفوذ دارو به طبقات عمقی تر و نیز ساختمان پیچیده و مقاوم درماتوفیتوما (*Dermatophytoma*) و یا آرتروکونیدیا را نام برد که به میزان بالایی در مناطق آلوده شده وجود دارد (۴).

تشکیل آرتروکونیدیا به عنوان شاخص عفونت درماتوفیتی در پوست و مو و یا ناخن در نتیجه خرد-شدگی هایف به دنبال تشکیل چندین دیواره است. رشد درماتوفیت به صورت هایف در طبقه شاخی پوست، ناخن و مو رخ می‌دهد که ممکن است بعداً آرتروکونیدی تشکیل دهد. آرتروکونیدی‌ها بیشتر در پوست زخم‌های مرطوب و ناخن‌ها دیده می‌شوند (۵). تصور می‌شود عدم نیاز فوری به منابع تغذیه‌ای خارجی و مقاوم بودن به شرایط بد و نامناسب محیطی موجب خاصیت بالقوه مقاومت به درمان آرتروکونیدی‌ها باشد (۶). انتشار آرتروکونیدی‌ها حین پوسته‌ریزی زخم‌ها به عنوان عامل احتمالی گسترش عفونت مطرح است. تولید آرتروکونیدیا توسط تریاکوفایتون متاگروفایتیس در *invitro* توسط محققین بسیاری دیده و گزارش شده است (۷-۱۰) و در

مورد تریاکوفایتون روبروم نیز گزارشاتی دال بر تولید آرتروکونیدیا وجود دارد (۱۱) اما در مورد سایر گونه‌های جنس تریاکوفایتون مانند تریاکوفایتون وروکوزوم، تریاکوفایتون ویولاسئوم و اپیدرموفایتون فلوکوزوم که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته‌اند، مطالعات تحقیقات چندانی صورت نگرفته است و اطلاعات محدودی وجود دارد. در این مطالعه، تأثیر عوامل محیطی و داروهای ضد قارچی متداول بر تولید آرتروکونیدیا در گونه‌های تریاکوفایتون روبروم، تریاکوفایتون وروکوزوم، تریاکوفایتون متاگروفایتیس، تریاکوفایتون ویولاسئوم و اپیدرموفایتون فلوکوزوم در *invitro* مورد بررسی قرار گرفته است. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر عوامل محیطی و داروهای ضد قارچی متداول در تولید آرتروکونیدیا در گونه‌های رایج درماتوفیتی است و دلیل تکرار این گونه آزمایشات، اهمیت آرتروکونیدیا به عنوان عامل بیماری‌زا می‌باشد که بررسی نحوه تولید و پاتوژنز آن در گونه‌های درماتوفیتی ضروری به نظر می‌رسد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی تحلیلی بوده و جامعه پژوهش شامل بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی تهران در سال ۸۶-۱۳۸۵ می‌باشد که ۵۰ نفر به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. **ارگانیسیم:** پنج گونه تریاکوفایتون روبروم، تریاکوفایتون وروکوزوم، تریاکوفایتون متاگروفایتیس، تریاکوفایتون ویولاسئوم و اپیدرموفایتون فلوکوزوم جدا شده از پوست و ناخن از ۵۰ بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس مورد استفاده قرار گرفت. کشت‌ها با پاساژ ماهیانه در محیط سابورو دکستروز آگار و دمای ۲۷ درجه سانتی‌گراد و همچنین در آب مقطر استریل نگهداری و حفظ شدند. **محیط کشت:** محیط‌های کشت شامل سابورو دکستروز آگار (SDA) با PH ۵/۶ بود که جهت تشکیل آرتروکونیدی‌ها مورد استفاده قرار گرفت. همچنین ژلوز

مخصوص اسلاید کالچر روی لام شیشه ای قرار داده و پس از تلقیح ارگانسیم به محیط، لامل شیشه‌ای را روی آن قرار داده و به پلیت، آب مقطر استریل اضافه گردید. کشت‌ها به مدت ۱۰ روز و یا بیشتر در شرایط اپتیمم انکوبه شدند و با لاکتوفنل یا بدون آن از نظر میکروسکوپی بررسی شدند.

نتایج و داده‌ها با آزمون مجذور کای و تی استیوندت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند

یافته‌ها

عوامل مؤثر بر تولید آرتروکونیدی در درماتوفیت‌ها: در این مطالعه در متغیرهای دما، PH و غلظت CO₂ اختلاف معنادار در مقادیر ذیل مشاهده شد: تولید آرتروکونیدی در تمام گونه‌ها به استثناء چندین گونه در محیط سابورو دکستروز آگار، دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و فشار CO₂ ۱۰ درصد پس از ده روز بود (تصویر شماره ۱). شرایط مذکور به عنوان استاندارد جهت بررسی تأثیرات فاکتورهای مختلف در تولید آرتروکونیدی مورد استفاده قرار گرفت. زمانی که کشت‌ها در شرایط متعادل از نظر وجود اکسیژن انکوبه شدند، میزان تولید آرتروکونیدی صفر بود. دوره زمانی جهت تولید آرتروکونیدی در تمام گونه‌ها نشان داد که اپتیمم زمان لازم ده روز می‌باشد، همچنین غلظت اپتیمم CO₂ برای تولید آرتروکونیدی در تمام موارد ۱۰ درصد تعیین شد. وجود ۱۰ درصد CO₂ و محیط سابورو دکستروز آگار برای تولید آرتروکونیدی در اکثر گونه‌ها مطلوب و مناسب بود. هیچ رشدی در محیط

عصاره قلب و مغز (BHI)، تریاکوفایتون آگار شماره ۱ و سابورو دکستروز آگار به اضافه غلظت‌های ۱ درصد، ۳ درصد و ۵ درصد NaCl محیط‌های کشت این پژوهش را تشکیل می‌دادند.

داروهای ضد قارچی و استروئید شامل ایتراکونازول، تربینافین، گریزوفلووین، بتامتازون و کلوتریمازول جهت بررسی تأثیرات بر تولید آرتروکونیدی، به محیط سابورو دکستروز آگار اضافه شدند. تمام داروها در DMSO حل شدند و این ماده در غلظت یکسان به عنوان کنترل نیز استفاده شد.

شرایط کشت: کشت‌ها در دما، محیط و PH متفاوت در شرایط هوایی و غلظت‌های مختلف CO₂ انکوبه شدند.

روش خالص‌سازی آرتروکونیدی: سوش‌های کشت داده شده در محیط سابورو دکستروز آگار در شرایط اپتیمم برای تولید آرتروکونیدی مطابق رفرنس‌ها پس از دو هفته که واجد رشد کافی بودند، با محلول PBS شستشو داده شدند. کلنی را از سطح محیط کشت با میله شیشه‌ای جدا کرده و در محلول PBS ریخته، سوسپانسیون به آرامی مخلوط شد. پس از مدت ۳۰ دقیقه که در محلول رسوب ایجاد شد، مایع رویی را از فیلترهای نوکلئوپر با اندازه ۱۲ μm عبور داده و محلول خالص آرتروکونیدی جدا شد. غلظت استاندارد آرتروکونیدی در محلول ذخیره ۱×۱۰^۸ unit/ml بود که با استفاده از هموسایتومتر تعیین شده بود.

بررسی میکروسکوپی: قطعاتی از محیط سابورو دکستروز آگار در ابعاد ۱۵×۱۰×۱ را در پلیت‌های شیشه‌ای استریل

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار آرتروکونیدی مشاهده شده هر فیلد در محیط‌های متفاوت

BHI	SDA	SDA + %۱ NaCl	تریاکوفایتون آگار شماره ۱	میانگین و انحراف معیار	
				گونه قارچی	تریاکوفایتون روبروم
۹۰/۰±۱۶/۵	۲۸۷/۳±۱۶/۷	۱۸۹±۱۳/۵	۳۸/۷±۴/۶	تریاکوفایتون روبروم	
۸۴/۰±۲۰/۰	۲۵۸±۶/۱	۱۷۶±۹/۷	۲۹/۴±۴/۲	تریاکوفایتون منتا گروفایتیس	
۳۸/۲±۱۲/۶	۸۸/۰±۲/۳	۶۰/۲±۷/۱	۱۱/۲±۳/۵	تریاکوفایتون ویولاستوم	
۳۳/۹±۹/۸	۷۳/۹±۸/۳	۵۵/۴±۱۱/۰	۸/۳±۱/۴	تریاکوفایتون وروکوزوم	
۲۷/۴±۵/۳	۶۵±۷/۰	۴۶/۹±۸/۳	۱۲/۰±۴/۱	اپیدرموفایتون فلوکوزوم	

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار آرتروکونیدی مشاهده شده هر فیلد در محیط سابورودکستروز آگار با داروهای ضد قارچی

ترایکوفایتون روبروم	ترایکوفایتون متاگروفایتیس	ترایکوفایتون وروکوزوم	ترایکوفایتون ویولاستوم	ایپیدرموفایتون فلوکوزوم	میانگین و انحراف معیار	
					داروی ضد قارچ - غلظت ($\mu\text{g/l}$)	
۳۵۸±۱۳/۶	۳۳۴±۱۲/۱	۷۷±۹/۹	۹۴±۷/۲	۷۰±۴/۵	-/۲۵	گریزوفولون
۲۹۹±۱۷/۸	۲۸۷±۱۴	۶۸±۷/۰	۸۶±۳/۴	۶۹±۷/۶	-/۵	
۳۷۵±۸/۲	۲۹۹±۱۰/۱	۸۱±۳/۲	۸۹±۶/۵	۷۶±۹/۴	-/۱	کلوتریمازول
۳۱۹±۹/۴	۳۰۳±۹/۸	۷۱±۵/۰	۹۴±۲/۴	۷۱±۵/۴	-/۵	
۱۹۹±۱۴/۰	۱۶۶±۷/۶	۴۴±۶/۲	۶۴±۷/۱	۵۸±۶/۵	-/۲۵	ایتراکونازول
۱۷۵±۱۲/۳	۱۵۷±۱۱	۴۰±۵/۱	۵۹±۳/۲	۵۰±۳/۳	-/۵	
۱۲۳±۷/۴	۱۱۸±۸/۵	۳۳±۱/۲	۴۴±۲/۳	۳۸±۴/۴	-/۰۰۱	تریبنافین
۸۳±۲/۱	۸۰±۱۴	۲۸±۰/۴	۳۹±۳/۱	۲۹±۲/۰	-/۰۵	
۳۵±۳/۴	۳۱۰±۵/۲	۸۴±۶/۱	۹۶±۴/۰	۷۴±۳/۰	۱۰۰	بنامتازون
۲۷۹±۴/۹	۲۸۰±۶/۱	۷۱±۱/۳	۸۵±۴/۰	۶۰±۶/۱	NA	DMSO(۸۰)
۲۹۵±۹/۸	۲۸۷±۲/۳	۷۴±۲/۴	۸۶±۷/۱	۶۲±۱/۶	NA	سابورودکستروز کنترل

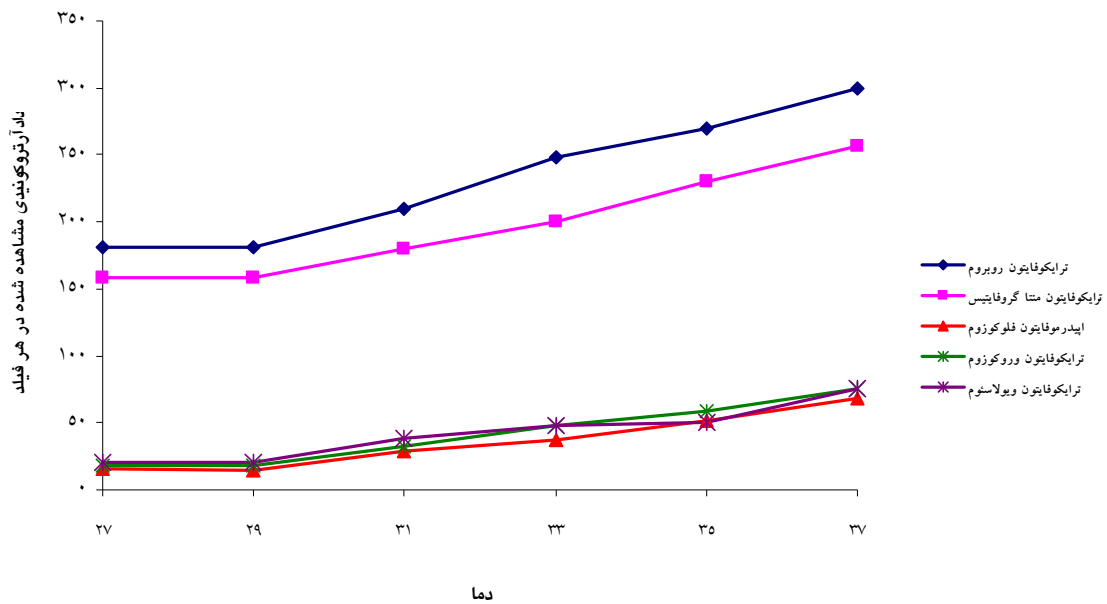
بحث

در حالی که درماتوفیت‌ها در محیط کشت ایجاد هایف، ماکروکونیدی و میکروکونیدی می‌کنند، تولید و تشکیل آرتروکونیدی در مو، پوست و ناخن به عنوان شاخصی از عفونت تلقی می‌شود. افزایش فشار CO_2 فشار ۱۰ درصد (فشار مطلوب)، جهت تولید و تشکیل آرتروکونیدی در *in vitro* در گونه‌های درماتوفیت ضروری نشان داده شده است. تولید آرتروکونیدی در ترایکوفایتون متاگروفایتیس در شرایط واجد فشار بالای CO_2 و دمای ۳۱ درجه سانتی‌گراد توسط بایبل و همکاران (۱۹۹۷) مورد بررسی قرار گرفته است. ایجاد آرتروکونیدی در شرایط جوی فشار بالای CO_2 و کاهش اکسیژن، هنوز به صورت موضوع قابل بحث باقی مانده است (۱۰). بعضی از محققین نشان داده‌اند که برای تولید آرتروکونیدی وجود گاز CO_2 تنها کافی نیست و استفاده از N_2 همراه و یا بدون CO_2 می‌تواند موجب تحریک تولید و تشکیل آرتروکونیدی در ترایکوفایتون متاگروفایتیس تا حد مشابهی شود. این نتیجه‌گیری که تحریک تشکیل آرتروکونیدی در شرایط جوی کاهش فشار اکسیژن در ترایکوفایتون روبروم و گونه‌های مشابه باشد، منطقی به نظر می‌رسد (۵). از نظر فیزیولوژیکی CO_2 از سطح پوست سالم منتشر می‌شود (۱۱) و میزان انتشار در پوست

حاوی NaCl ۳ درصد و یا بالاتر دیده نشد. سطوح متفاوتی از تولید آرتروکونیدی در دیگر محیط‌ها مشاهده شد (جدول شماره ۱) و در زمانی که از محیط سابورودکستروز آگار (SDA) جهت کشت استفاده شد، اختلاف معناداری دیده شد.

تأثیرات دما و PH: پس از قرار دادن کشت‌ها در دماهای مختلف با میزان CO_2 ۱۰ درصد، بیشترین میزان تولید آرتروکونیدی در دمای ۳۷ درجه مشاهده شد و در دمای ۴۲ درجه رشدی مشاهده نشد. اگرچه به طور کلی محیط کمی اسیدی، شرایط مطلوب و دلخواه تولید آرتروکونیدی می‌باشد اما PH اپتیمم برای تشکیل آرتروکونیدی ۷/۵ تعیین شد (تصویر شماره ۲).

داروهای ضد قارچی: چندین داروی ضد قارچی متفاوت در غلظت مهارکننده برای قارچ جهت بررسی تأثیرشان در تشکیل آرتروکونیدی در محیط سابورودکستروز آگار و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد مورد استفاده قرار گرفتند. داروهای کلوتریمازول و گریزوفولون باعث تحریک تولید آرتروکونیدی شدند. اما ایتراکونازول و بخصوص تریبنافین موجب مهار تولید و تشکیل آرتروکونیدی شدند. همچنین بنامتازون موجب تحریک تولید آرتروکونیدی تحت فشار CO_2 ۱۰ درصد شد (جدول شماره ۲).



تصویر ۱: تأثیر دما بر تولید آرتروکونیدی در گونه های رایج جنس ترایکوفایتون و اپیدرموفایتون فلوکوزوم

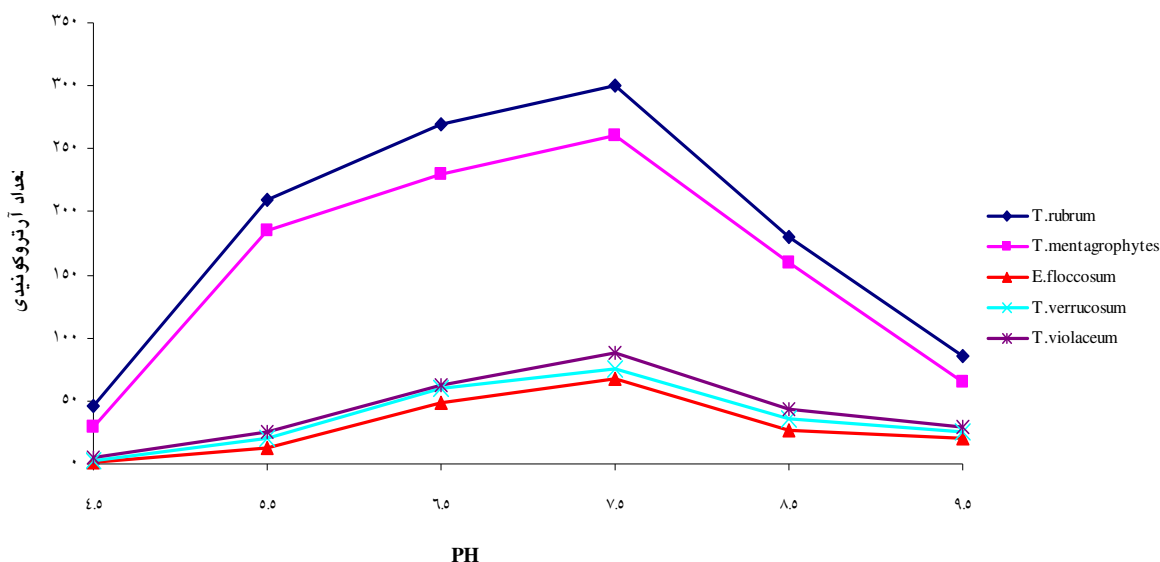
تشکیل آرتروکونیدی در ترایکوفایتون متناگروفایتیس دیده شده است (۱۴). دمای لازم برای تشکیل آرتروکونیدی در *invitro* ۳۷ درجه می باشد که از موارد ثبت شده (33 ± 1) درجه سانتی گراد) بالاتر و نزدیک به بالاترین حد برای این گونه است (۱۵). به عنوان مثال، درماتوفیت ها در عفونت ناخن بیشتر در لایه های میانی و مرکزی ناخن که دمای بالاتری دارد دیده می شوند، لذا می توان این گونه نتیجه گیری کرد که دمای موجود برای رشد و تشکیل آرتروکونیدی در درماتوفیت به خصوص ترایکوفایتون روبروم به عنوان شایع ترین عامل کچلی ناخن، یک نوع سازگاری پاتوژنیک در بدن باشد.

به نظر می رسد در بعضی از درماتوفیت ها PH نقش مهمی در تولید و تشکیل آرتروکونیدی داشته باشد. PH مناسب برای تولید آرتروکونیدی در ترایکوفایتون روبروم ۷/۶ می باشد (۱۶). احتمال دارد که PH پوست و یا ناخن نقش مهمی در تشکیل آرتروکونیدی داشته باشد. میوتیسم و نایدروپروم (۱۹۷۹) گزارش کردند که کراتیناز درماتوفیت ها در PH قلیایی فعالیت بیشتری دارد (۱۷). PH پوست کف پا در صورت ترک و یا پوسته داشتن تمایل به قلیایی شدن یا افزایش دارد که این امر ممکن است در سطوح داخلی بیشتر دیده

آسیب دیده افزایش می یابد (۱۲). لذا می توان نتیجه گیری کرد که افزایش میزان CO₂ در پوست آسیب دیده و وجود عفونت می تواند عامل تحریک کننده تولید آرتروکونیدی و مبدل زنجیره هایف درماتوفیت ها به آرتروکونیدی باشد.

در تحقیقات مشابهی، تولید آرتروکونیدی در محیط سابورو دکستروز آگار و سابورو دکستروز براث در ترایکوفایتون روبروم توسط یزدانپرست (۲۰۰۶) (۱۳) و میازی و نیشیمورا (۴) و در ترایکوفایتون متناگروفایتیس توسط امیانیتوف و هاشیماتو (۷) گزارش شده است. میازی و همکاران (۱۵) گزارش کردند که ترایکوفایتون روبروم در محیط BHI و دمای ۳۷ درجه سانتی گراد نسبت به سایر محیط ها سلول های گرد بیشتری (آرتروسپور) تولید می کند. همچنین بر اهمیت فاکتورهای چون NaCl ۰/۸۵ درصد یا اورنیتین برای تشکیل آرتروسپور تأکید کردند. همچنین نتایج مطالعه حاضر مشاهدات میازی و نیشیمورا (۴) را تأیید کرد.

بیشترین میزان تولید آرتروکونیدی در گونه ها در دمای ۳۷ درجه مشاهده شد. دمای ۳۲ تا ۳۹ درجه سانتی - گراد بهترین دما برای تشکیل آرتروکونیدی در ترایکوفایتون متناگروفایتیس در محیط سابورو دکستروز آگار گزارش شده است. در دمای ۳۰ درجه کمترین میزان



تصویر ۲: تأثیر pH بر تولید آرتروکونیدی در گونه های رایج جنس ترایکوفایتون و اپیدرموفایتون فلوکوزوم

ممکن است در نتیجه ماهیت دیواره آرتروکونیدی باشد (۵). بررسی تأثیرات داروهای ضد قارچی بر تولید آرتروکونیدی و مقاومت این عناصر قارچی می تواند بیان کننده علل نارسایی درمان در درماتوفیتوزیس باشد. مشتقات استروئیدی برای رشد بعضی از گونه ها ضروری به نظر می رسد (۷). مطابق نتایج به دست آمده، باتمازون نقش تحریک کننده در تولید و تشکیل آرتروکونیدی در گونه های مذکور داشت. در گزارشی توسط چاتوی و همکاران نقش مهارکنندگی انواع استروئید بر رشد ترایکوفایتون روبروم مشاهده شد (۱۸). بنابراین استروئیدها می توانند به طور مستقیم و یا غیر مستقیم بر گسترش و پیشرفت بیماری های پوستی قارچی تأثیرگذار باشند. این احتمال می رود که شرایطی مشابه آن چه در invitro بر تولید آرتروکونیدی تأثیرگذار بوده در بافت های عفونی مثل پوست و ناخن هم مؤثر باشد. به طور کلی فاکتورهای محیطی نقش مهمی در بروز عفونت بازی می کنند و تحقیقات نشان داده است که میزان بروز عفونت و بیماری در مناطق گرم و مرطوب بیشتر است.

شود.

مقادیر پایین داروهای ضد قارچی در غلظت مهارکننده می تواند تشکیل و تولید آرتروکونیدی را تحریک کند. تأثیرات مشابه قبلاً در ترایکوفایتون متناگروفایتیس با گریزئوفولوین (۰/۵ μg/ml)، کلوتریمازول (۰/۱ μg/ml) و مخصوصاً آمفوتریسین B (۵ μg/ml) که در سطوح پایینی موجب تحریک تشکیل آرتروکونیدی شدند، دیده شده است (۷، ۸) که بسیار مشابه آن چه در مطالعه حاضر به دست آمده است، می باشد. در مقابل داروهای ایتراکونازول و مخصوصاً تربینافین تولید آرتروکونیدی را شدیداً کاهش دادند و یا به عبارتی، موجب مهار تشکیل آرتروکونیدی شدند. این نتایج می تواند از نظر بالینی حائز اهمیت باشد زیرا چنانچه غلظت دارو در مناطق عفونی شده و زخم ها کافی و مناسب نباشد می تواند سبب تحریک تبدیل هایف به آرتروکونیدی شود. هاشیموتو و بلومنتال گزارش کردند که آرتروکونیدی های ترایکوفایتون متناگروفایتیس به ضد قارچ های معمولی مثل گریزئوفولوین، کلوتریمازول، نیستاتین و مایکونازول مقاوم هستند که این مقاومت

References

1. Matsumoto T. Fungal disease in dermatology. In: principles and practice of clinical mycology. Kibbler CC, Mackenzie DW, & Odds FC. Editors. Chichester: Wiley; 1996. pp.105-129.

2. Evans EG. Causative pathogen in onychomycosis and the possibility of treatment resistance: a review. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: S32-36
3. Chin B, Knight SG. Growth of *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum* in increased carbon dioxide tensions. *J Gen Microbiol.* 1957; 16: 642-6.
4. Miyazi M, Nishimura K. Studies on arthrospore of *T. rubrum*. *Jpn J Medical Mycol.* 1971; 12:18-23.
5. Hashimoto T, Blumenthal HJ. Survival and resistance of *Trichophyton mentagrophytes* arthrospores. *Appl Environ Microbiol.* 1978; 35: 274-7.
6. Bibel DJ, Crumrine DA, Yee K, King RD. Development of arthrospore of *Trichophyton mentagrophytes*. *Infect Immun.* 1977; 15: 958-71.
7. Emyanitoff RG, Hashimoto T. The effects of temperature, incubation atmosphere, and medium composition on arthrospore formation in the fungus *Trichophyton mentagrophytes*. *Can J Microbiol.* 1979; 25: 362-6.
8. Weigl E, Hejtemanek M. Differentiation of *Trichophyton mentagrophytes* arthrospores controlled by physical factors. *Mykosen.* 1979; 22: 167-72.
9. Wright LR, Scott EM, Gorman, SP. Spore differentiation in a clinical strain of *Trichophyton mentagrophytes*. *Micobios.* 1984; 39: 87-93.
10. Miyazi M, Fujiwara K. Effect of amino acids salt, and PH on the spherical cell formation. *Jpn J Medical Mycol.* 1971; 12: 200-5.
11. Berrera CR. Formation and germination of fungal arthroconidia. *Crit Rev Microbiol.* 1986; 12: 271-92.
12. Frame GW, Strauss WG, Maibach HI. Carbon dioxide emission of the human arm and hand. *J Invest Dermatol.* 1972; 59: 155-9.
13. Yazdanparast SA, Barton RC. Arthroconidia production in *Trichophyton rubrum* and a new ex vivo model of onychomycosis. *J Med Microbiol.* 2006; 55: 1577-81.
14. Malten KE, Thiele FA. Evaluation of skin damage .II- water loss and carbon dioxide release measurements related to skin resistance measurements. *Br J Dermatol.* 1973; 89: 565-9.
15. Miyazi M, Nishimura K, Kariya H. Relationship between the type of eruption and the parasitic form of *Trichophyton rubrum*. *Jpn J Medical Mycol.* 1971a; 12:81-85.
16. Yazdanparast A, Jackson CJ, Barton RC, Evans EG. Molecular strain typing of *Trichophyton rubrum* indicates multiple strain involvement in onychomycosis. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 51-4.
17. Meevootisom V, Niederpruem DJ. Control of exocellular protease in dermatophytes and especially in *T. rubrum*. *Sabouraudia.* 1979; 17: 91-106.
18. Chattaway FW, Townsley JD, Barlow AJ. Effect of steroids and related compounds on the growth of dermatophytes. *Nature.* 1959; 184: 1731-2.