

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجهٔ دکترای حرفه ای رشته پزشکی

عنوان:

بررسی گونه های قارچی مسبب کچلی بدن مهاجم و الگوی حساسیت دارویی در مراجعین به کلینیک پوست

اردبیل در پاندمی کرونا در سال ۱۴۰۱

نگارش:

امیر عباس نائب مقدم

اساتید راهنما:

دکتر سعیده امانی قیوم

دکتر سولماز بصیری خیاوی

اساتید مشاور:

دکتر حسن عدالتخواه

دکتر زهرا حیدری

فروردین ۱۴۰۳

شماره پایان نامه: ۰۱۰۷۳

تقدیم

تقدیم به:

مقدس ترین واژه ها در لغت نامه دلم مادر مهربانم که زندگی را مدیون مهر و عطوفت آن می دانم. مادری که تار مویی از او بیای من سیاه نماند. پدرم، یآوری دلسوز، مهربان، بردبار و استوار ترین تکیه گاه ام.

پیامگزاری

به اندیشه‌های پویا و جستجوگر

به دستان پرتلاش

به ذهنی همیشه آموزنده و آموزش دهنده

به قلبی مهربان و پر امید

به انسانی درستکار و سخت کوش

به شما اساتید عزیز سرکار خانم دکتر سولماز بصیری و دکتر سعیده امانی که مرا در تمامی مراحل این پایان نامه و مقطع تحصیلی راهنمایی نمودید قطعاً بدون همراهی شما طی نمودن این مسیر برای من غیرممکن بود. با تمام وجود از شما تشکر میکنم و قدردان زحمت های شما هستم.

همچنین از اساتید مشاور محترم جناب آقای دکتر حسن عدالتخواه و خانم دکتر زهرا حیدری که در به ثمر نشاندن هر چه بهتر این پایان نامه از هیچ تلاشی دریغ نورزیدند و همواره مرا از ایده های ارزشمند و راهنمایی های دلسوزانه شان بهرمنند نمودند، تشکر می نمایم.

فهرست مطالب

۱۱۱	فصل اول: مقدمه.....
۱۴	۱. مقدمه.....
۱۵	۱-۱ انواع درماتوفیتوز.....
۱۶	۲-۱ اپیدمیولوژی درماتوفیتوزیس.....
۱۷	۳-۱ تقسیم بندی جدید درماتوفیتها.....
۱۸	۱-۳-۱. کمپلکس آرترودرما وانبروزوگمی (<i>Arthroderma vanbreuseghemii</i>).....
۱۹	۱-۳-۱. ترایکوفایتون اینتردیجیتال (<i>Trichophyton interdigitale</i>).....
۲۰	۲-۳-۱. ترایکوفایتون تونسورانس (<i>Trichophyton tonsurans</i>).....
۲۰	۳-۱-۳. ترایکوفایتون اکوئینوم (<i>Trichophyton equinum</i>).....
۲۱	۲-۳-۱. کمپلکس آرترودرما اوتا (<i>Arthroderma otae</i>).....
۲۱	۲-۱-۳. میکروسپوروم کانیس (<i>Microsporum canis</i>).....
۲۲	۲-۲-۳. میکروسپوروم فروجینوم (<i>Microsporum ferrugineum</i>).....
۲۳	۳-۲-۳. میکروسپوروم اودوئینی (<i>M. audouinii</i>).....
۲۴	۴-۲-۳. میکروسپوروم اکوئینوم (<i>M. equinum</i>).....
۲۵	۳-۳-۱. کمپلکس ترایکوفایتون روبروم (<i>Trichophyton rubrum</i>).....
۲۵	۱-۳-۳. ترایکوفایتون روبروم (<i>Trichophyton rubrum</i>).....
۲۶	۲-۳-۳. ترایکوفایتون ویولاسئوم (<i>Trichophyton violaceum</i>).....
۲۶	۴-۳-۱. کمپلکس آرترودرما بنهامی (<i>Arthroderma benhamiae</i>).....
۲۶	۱-۴-۳. ترایکوفایتون آنامورف آرترودرما بنهامی (<i>Trichophyton anamorph. A. benhamiae</i>).....
۲۶	۲-۴-۳. ترایکوفایتون وروکوزوم (<i>Trichophyton verrucosum</i>).....
۲۶	۳-۴-۳. ترایکوفایتون اریناسه‌ای (<i>Trichophyton erinacei</i>).....
۲۷	۴-۴-۳. ترایکوفایتون کنسنتریکوم (<i>Trichophyton concentricum</i>).....
۲۷	۵-۳-۱. کمپلکس آرترودرما سیمنی (<i>Arthroderma simii complex</i>).....
۲۸	۱-۵-۳. ترایکوفایتون سیمنی (<i>Trichophyton simii</i>).....
۲۹	۲-۵-۳. ترایکوفایتون منتاگروفاپتیس (<i>Trichophyton mentagrophytes</i>).....
۲۹	۳-۵-۳. ترایکوفایتون شوئن لاینی (<i>Trichophyton schoenleinii</i>).....
۲۹	۶-۳-۱. اپیدرموفایتون فلوکوزوم (<i>Epidermophyton floccosum</i>).....

۳۰	۷-۳-۱. میکروسپوروم فولوم (Microsporium fulvum).....
۳۰	۸-۳-۱. میکروسپوروم جیپسوم (Microsporium gypseum).....
۳۱	۹-۳-۱. میکروسپوروم راسموزوم (Microsporium racemosum).....
۳۱	۱۰-۳-۱. میکروسپوروم کوکی (Microsporium cookie).....
۳۲	۱۱-۳-۱. میکروسپوروم نانوم (Microsporium nanum).....
۳۲	۱۲-۳-۱. میکروسپوروم گالینه (Microspoum gallinae).....
۳۲	۱۳-۳-۱. میکروسپوروم پرسیکالر (Microsporium persicolor).....
۳۳	۴-۱. ضرورت تشخیص صحیح درماتوفیتها.....
۳۵	۵-۱. مشکلات موجود در زمینه تشخیص گونه های درماتوفیتی بر اساس روشهای سنتی.....
۳۶	۶-۱. استفاده از روشهای مولکولی در تشخیص دقیق درماتوفیتها.....
۳۸	۷-۱. نواحی ژنی استفاده شده جهت شناسایی درماتوفیتها.....
۴۱	۲-۷-۱. ژن بتاتوبولین (Beta-tubulin gene).....
۴۲	۳-۷-۱. ژن کیتین سنتتاز (Chitin synthase gene).....
۴۳	۴-۷-۱. ژن توپوایزومراز (Topoisomerase gene).....
۴۴	۵-۷-۱. ژن الانگیشن فاکتور (Elangation factor gene).....
۴۴	۶-۷-۱. نواحی غیر رونویسی شونده rRNA (Non-transcribed spacer (NTS) region of the rRNA).....
۴۴	۸-۱. درمان درماتوفیتوز.....
۴۴	۱-۸-۱. داروهای موضعی.....
۴۵	۲-۸-۱. داروهای سیستمیک.....
۴۶	۳-۸-۱. درمان کچلی پا و دست.....
۴۷	۴-۸-۱. درمان کچلی بدن و کشاله ران.....
۴۸	۵-۸-۱. درمان کچلی سر.....
۴۹	۶-۸-۱. درمان کچلی ناخن.....
۵۱	۷-۸-۱. لزوم کاربرد تستهای حساسیت دارویی.....
۵۰	۸-۸-۱. اینتراکونازول (Sporanox).....
۵۰	مکانیسم اثر.....
۵۰	تداخل دارویی.....
۵۱	عوارض جانبی.....
۵۱	۹-۸-۱. فلوکونازول (Diflucan).....

.....	مکانیسم اثر	۵۲
.....	تداخل دارویی	۵۲
.....	عوارض جانبی	۵۲
.....	۱-۸-۱۰. تربینافین (Lamisil)	۵۳
.....	مکانیسم اثر	۵۳
.....	عوارض جانبی	۵۳
.....	۱-۸-۱۱. گریزئوفلووین	۵۴
.....	مکانیسم اثر	۵۴
.....	عوارض جانبی	۵۴
.....	فصل دوم: بررسی متون	۵۵
.....	۲. بررسی متون	۵۶
.....	فصل سوم: مواد و روش ها	۶۲
.....	۱-۳. نوع مطالعه	۶۲
.....	۲-۳. جمع آوری نمونه	۶۵
.....	۲-۳. آزمایشات فارچ شناسی	۶۵
.....	۳-۳. بررسی ماکروسکوپی و میکروسکوپی	۶۷
.....	۵-۳. تست حساسیت دارویی درماتوفیتها در مقابل داروهای رایج مورد استفاده در کشور	۶۹
.....	۱-۵-۳. آماده سازی استوک و رقت های دارویی	۷۰
.....	گریزئوفلووین	۷۰
.....	فلوکونازول	۷۱
.....	تربینافین	۷۱
.....	ایتراکونازول	۷۲
.....	۲-۵-۳. تهیه محیط RPMI-1640	۷۳
.....	۳-۵-۳. تهیه سوسپانسیون فارچی	۷۳
.....	۴-۵-۳. انجام تست حساسیت دارویی میکرودايلوشن براث	۷۴
.....	۵-۵-۳. خواندن نتایج MIC	۷۵
.....	فصل چهارم: نتایج	۷۶
.....	۲-۴. جداول فراوانی	۷۹
.....	۶-۴. نتایج تست بررسی مستقیم میکروسکوپی	۸۵

۸۸	نتایج کشت بر روی محیط های کشت
۸۹	تست حساسیت دارویی درماتوفیتها در مقابل داروهای رایج مورد استفاده در کشور
۹۱	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۹۲	مقدمه
۹۵	پیشنهادات برای پژوهش های آتی

فهرست جداول

۵۸	جدول ۱-۳ جدول مواد استفاده شده در مطالعه
۶۸	جدول ۲-۳ جدول وسایل و دستگاه های مورد استفاده در مطالعه
۷۷	جدول ۱-۴ جدول فراوانی اطلاعات دموگرافیک بیماران
۷۹	جدول ۲-۴ جدول گروه سنی بیماران به تفکیک زن و مرد
۸۰	جدول ۳-۴ جدول شناسایی گونه های درماتوفیتی با استفاده از روش اسلاید کالچر
۸۱	جدول ۴-۴ جدول پراکندگی گونه های قارچی بر اساس گروه سنی
۸۲	جدول ۵-۴ جدول پراکندگی گونه های قارچی بر اساس محل ضایعه
۸۳	جدول ۶-۴ جدول پراکندگی ضایعات بر اساس جنسیت
۸۴	جدول ۷-۴ جدول نتایج حاصل از الگوی حساسیت دارویی

چکیده فارسی :

درماتوفیتها خانواده منحصر به فردی از فارچه‌های کراتین دوست هستند که عفونتهای جلدی در انسان و حیوانات ایجاد می‌کند. و بر اساس مرحله آنامورف در سه جنس تریکوفایتون، میکروسپوروم و اپیدرموفایتون طبقه بندی می‌شوند. درماتوفیتوزیس سالانه میلیونها نفر را درگیر می‌کند. اگرچه این بیماری تهدید کننده حیات نیست ولی کیفیت زندگی افراد را تحت تاثیر قرار داده و هزینه های درمانی هنگفتی را به بیماران تحمیل می‌کند. انواع مختلف درماتوفیتوزیس معمولا با اشکال سیستمیک و یا موضعی دو خانواده آللیل آمینها و آزولها از داروهای ضدقارچی درمان می‌شوند.

تینه آ کورپوریس با کچلی بدن عفونت قارچی پوست تنه است که بوسیله قارچ های درماتوفیتی از جمله جنس میکروسپوروم، تریکوفیتون و اپیدرموفیتون ایجاد میشود. با توجه به اینکه پاندمی COVID-19 و تغییر سبک زندگی، واکسیناسیون در طیف گسترده و دریافت ترکیبات دارویی نظیر گروه های کورتونی مکانیسم بیماریزایی و روند پاتوزن و درمان بیماریهای عفونی بخصوص عفونت های قارچی را دستخوش تغییر احتمالی نموده است ، در پی گزارشات متعدد از بالین درخصوص ظاهر نامعمول ضایعات قارچی جلدی بدن و شیفت رفتاری مهاجم آنها بر آن شدیم تا به اثبات این فرضیه و فاکتورهای دخیل در این مورد پرداخته و گونه های ایجاد کننده عفونت های نامعمول را شناسایی نماییم.

سابقه و هدف : این نوع مطالعه از نوع مطالعات توصیفی-مقطعی بوده و هدف آن جداسازی و شناسایی درماتوفیت های جدا شده از بیماران مراجعه کننده به کلینیک پوست اردبیل در دوره پاندمی کرونا در سال ۱۴۰۱ و ارزیابی الگوی حساسیت دارویی آنها می باشد.

مواد و روش ها : در این مطالعه نمونه گیری از ضایعات مشکوک به درماتوفیتوزیس بیماران با سابقه ابتلا به کوید ۱۹ مراجعه به کلینیک پوست اردبیل انجام گردید. حجم نمونه ۳۷ بیمار بوده و بعد از نمونه برداری پوسته های جمع آوری جهت بررسی قارچ شناسی و شناسایی گونه ها به روش اسلاید کالچر به آزمایشگاه تخصصی قارچ شناسی بیمارستان امام رضا (ع) ارسال و بعد از تایید بیماری به وسیله متخصص قارچ شناسی، کشت در محیط هایی اختصاصی درماتوفیتی انجام گردید. بعد از رشد کلنی ها جهت تعیین گونه از روش اسلاید کالچر استفاده شد و در نهایت جهت تعیین الگوی حساسیت دارویی از چهار داروی فلوکونازول، تربینافین، گریزئوفلوین و ایتراکونازول با استفاده از پروتکل استاندارد CLSI-M38-A2 استفاده گردید.

نتیجه گیری و بحث: در طی بررسی ۳۷ نمونه جمع آوری شده بیشترین گروه مبتلا مربوط به ۳۹-۳۰ ساله بوده همچنین جنسیت مذکر با ۱۹ نفر (۵۱.۴٪) بیشترین افراد مراجعه کننده بودند. ۲۵ نفر از بیماران (۶۷.۶٪) قبل از مراجعه سابقه مصرف دارو های ضد قارچی را داشتند. سابقه مصرف دارو های کورتیکواستروئید در ۱۶ نفر (۴۳.۲٪) از بیماران وجود داشته که به نظر یکی از عوامل تاثیر گذار در ایجاد بیماری می باشد. و تعداد ۱ نفر از بیماران نیز سابقه بستری به علت کووید ۱۹ ثبت گردیده بود. از تعداد ۳۷ بیمار ۳۵ بیمار (۹۴.۶٪) سابقه واکسیناسیون کرونا داشته اند که بیشترین واکسن مربوط به سینوفارم می باشد. هیچ کدام از بیماران سابقه تماس با حیوانات نداشته و بیشترین محل درگیری مربوط به کشاله ران با ۲۷ بیمار (۷۳٪) بوده. نتایج حاصل از تعیین گونه به روش مورفولوژیکی نشان داد که ۲۹ گونه مربوط به *ترایکوفایتون منتاگروفایتیس* و ۴ گونه مربوط به *ترایکوفایتون* روبروم ۲ گونه مربوط به *ترایکوفایتون تونسورنس* و ۲ گونه مربوط به *ترایکوفایتون وروکوزوم* گزارش گردید. طی بررسی میانگین MIC های بدست آمده روی گونه ها مختلف *درماتوفیتی*، ایتراکونازول با MIC=0.018µg/mL و تربینافین با MIC=0.06 µg/mL و گریزئوفلوین با MIC=0.24 µg/mL و فلوکونازول MIC=1.06 µg/mL به ترتیب موثر ترین داروی تست شده در این طرح معرفی گردید.

کلید واژه ها: ، *درماتوفیتوزیس*، *درماتوفیت* ، حساسیت دارویی، کووید ۱۹