

## مقاومت به داروهای ضدقارچی در بیماری‌های پوستی ناشی از مخمرها: مکانیسم، اپیدمیولوژی و دیدگاه بالینی

دکتر اعظم فتاحی<sup>۱</sup>دکتر انسیه لطفعلی<sup>۲</sup>ساینا ایران‌پناه<sup>۳</sup>یاسمن رضایی<sup>۳</sup>رضا قاسمی<sup>۳</sup>

۱. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳. کمیته‌ی پژوهشی دانشجویان، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسئول:

انسیه لطفعلی

تهران، ولنجک، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پست الکترونیک:

ensiehotfali@sbmu.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است

عفونت‌های قارچی سطحی، شایع‌ترین شکل عفونت‌های انسانی هستند. متداول‌ترین داروهای ضد قارچی عبارتند از آزول‌ها، پلی‌ان‌ها و اکتینوکاندین‌ها. به دلیل تعداد محدود داروهای ضدقارچ موجود، سمیت آن‌ها و ظهور سویه‌های مقاوم (ذاتی یا اکتسابی) جهت توسعه‌ی استراتژی‌های ضدقارچی نیاز می‌باشد. اخیراً محققین در پی یافتن داروهای ضدقارچی جایگزین هستند. این مطالعه، مروری بر عملکرد و مکانیسم‌های مقاومت در برابر داروهای ضدقارچی، جست‌وجوی داروهای جدید، ژن‌های مقاوم به دارو، استفاده از درمان ترکیبی و تعدیل سیستم ایمنی (با استفاده از سایتوکاین‌ها و گاما اینترفرون که می‌تواند بینش تازه‌ای در مبارزه با عفونت‌های قارچی ایجاد کند) دارد. تحقیق به روش مروری انجام شد و مطالعه‌ی وسیعی در مورد مکانیسم عملکرد و مقاومت ضدقارچی با استفاده از کلیدواژه‌های antifungal drugs، drug resistance و pathogenic fungi در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر پزشکی به‌طور عمده PubMed انجام شد. مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله داشتند انتخاب و مطالعه شدند. مشکلات مربوط به مقاومت در برابر داروهای ضدقارچ و ظهور گونه‌های قارچی مقاوم، تقاضای زیادی برای داروهای قارچی جدید ایجاد کرده است. پیچیدگی شرایط بالینی بیماران مبتلا به عفونت قارچی مقاوم مانع از یک رویکرد آسان در تشخیص، پیشگیری و مقاومت به داروهای ضدقارچ است. ادامه‌ی تحقیقات، نقش تست‌های حساسیت دارویی برای عفونت‌های قارچی مقاوم و راهکارهای بالینی مورداستفاده برای مبارزه با مقاومت را نشان خواهد داد.

**کلیدواژه‌ها:** داروهای ضدقارچی، مقاومت دارویی، مخمرها

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۱/۱۷ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۲/۲۰

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۹، دوره‌ی ۱۱ (۱): ۴۴-۶۱

### مقدمه

روی بافت‌های زنده تأثیر ندارند و عمدتاً توسط درماتوفیت‌ها و مخمرها ایجاد می‌شوند. در حال حاضر علاوه بر پاتوژن‌های شناخته‌شده، گونه‌های غیردرماتوفیت نیز در عفونت‌های قارچی جلدی مورد توجه هستند.<sup>۱</sup>

کچلی ناخن ۵۰٪ از موارد بیماری ناخن را تشکیل می‌دهد و معمولاً توسط درماتوفیت‌ها، غیردرماتوفیت‌ها و مخمرها ایجاد می‌شود. دیابت، تروما، ویروس نقص

در بین تمام عفونت‌های قارچی، عفونت‌های قارچی سطحی، شایع‌ترین شکل عفونت‌های انسانی هستند که بیش از ۲۵٪-۲۰٪ از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هم‌چنین تخمین زده می‌شود که ۷۰٪-۳۰٪ از بزرگسالان، ناقل‌های بدون علامت این پاتوژن‌ها هستند.<sup>۱،۲</sup>

عفونت‌های قارچی جلدی روی لایه‌های کراتینه‌ی پوست و ضامم آن (ناخن، مو) تأثیر می‌گذارند. آن‌ها

قارچی در برابر داروی ضدقارچ ایجاد می‌شود و معمولاً به دلیل تغییرات پایدار یا زودگذر ژنوتیپی و بیان ژن اتفاق می‌افتد. مقاومت به فلوکونازول در میان سویه‌های کاندیدا آلبیکنس مثالی از مقاومت ثانویه می‌باشد<sup>۱۱</sup>.

نوع سوم مقاومت را می‌توان به‌عنوان «مقاومت بالینی» توصیف کرد که شامل پیشرفت یا عود عفونت توسط یک گونه‌ی قارچی است که ابتدا براساس تست‌های آزمایشگاهی، به داروی ضدقارچ مورد استفاده برای درمان عفونت، حساس بوده است و سپس مقاوم می‌شود. گونه‌ی قارچ، داروی ضدقارچ و عوامل مربوط به میزبان در این نوع از مقاومت نقش دارند. مقاومت بالینی قارچ‌ها به‌طور معمول در بیمارانی که نقص ایمنی مزمن و عمیق دارند (به‌عنوان مثال، ایدز و نوتروپنی) یا در مواد پروتز آلوده مانند کاتترهای ورید مرکزی مشاهده می‌شود<sup>۹</sup>. گاهی غلظت پایین‌تر از حد مطلوب دارو در خون که ناشی از اثرات متقابل دارو است، می‌تواند به مقاومت بالینی کمک کند. این نکته اهمیت استراتژی‌های درمان فردی براساس وضعیت بالینی بیمار را برجسته می‌سازد؛ اگرچه همیشه نمی‌توان مقاومت بالینی را پیش‌بینی کرد.

در حال حاضر، چندین داروی ضدقارچ برای استفاده سیستمیک در ایالات متحده تأیید شده است<sup>۱۲،۱۳</sup> (جدول ۱).

## روش اجرا

در این مطالعه با مرور حدود ۱۰۰ مقاله‌ی مرتبط از پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر مانند PubMed، Google scholar و Scopus و با جست‌وجوی واژگان کلیدی Drug، Pathogenic fungi Antifungal drugs، resistance و بررسی مکانیسم‌های عملکرد، مقاومت داروهای ضدقارچی و اپیدمیولوژی مقاومت مخمرها در برابر داروهای متداول و رایج در بیماری‌های پوستی پرداختیم. مقالاتی که به زبان انگلیسی نبودند از مطالعه خارج شدند.

ایمنی بدن، عوامل سرکوب سیستم ایمنی، چاقی، سیگار کشیدن و افزایش سن از عوامل مستعدکننده‌ی ایجاد این عفونت قارچی است. بیماران مبتلا به اونیکومایکوزیس اغلب از تغییر رنگ ناخن، جداشدن ناخن و شکنندگی یا ضخیم شدن آن شکایت دارند و این علائم اغلب با گذشت زمان بدتر می‌شوند. روش تشخیص مستقیم (با هیدروکسید پتاسیم) و کشت، روش‌های استاندارد فعلی برای تشخیص کچلی ناخن محسوب می‌شوند. در مطالعات اپیدمیولوژی اخیر، شیوع جهانی این بیماری ۵/۵٪ تخمین زده شده است. درمان‌های جدید و تأییدشده‌ی اونیکومایکوزیس شامل افیناکونازول، تاووبرول و لیزردرمانی هستند. راهکارهای پیشگیری برای کمک به کاهش عود و عفونت مجدد، شامل ضدعفونی کردن کفش و داروهای ضد قارچ موضعی است<sup>۴،۵</sup>.

طیف پاتوژن‌های قارچی که باعث عفونت در میزبانان با ضعف سیستم ایمنی می‌شوند، رو به رشد است<sup>۶</sup>. عفونت‌های قارچی مهاجم، هزینه‌ی درمانی قابل توجهی را در این بیماران ایجاد می‌کنند<sup>۷،۸</sup>.

مقاومت ضدقارچی به معنی حساس نبودن یک قارچ (مخمری یا رشته‌ای) به یک داروی ضد قارچ است که با آزمون‌های تعیین حساسیت ضدقارچی در محیط آزمایشگاهی تأیید می‌گردد. در این حالت میزان MIC (حداقل غلظت مهارکننده‌ی رشد) دارو بیشتر از نقطه‌ی حساسیت ارگانسیم قارچی است. مقاومت میکروبی به دو صورت اولیه (ذاتی) یا ثانویه (اکتسابی) می‌تواند مطرح شود<sup>۹</sup>.

«مقاومت اولیه» به‌طور طبیعی و ذاتی قبل از قرار گرفتن ارگانسیم قارچی در معرض دارو وجود دارد، لذا شناسایی گونه‌های قارچی از نمونه‌های بالینی اهمیت فراوان دارد. به‌عنوان مثال کاندیدا کروزه‌ای در برابر داروی فلوکونازول و کریپتوکوکوس نئوفرمس در برابر اکینوکاندین‌ها مقاومت ذاتی دارند.

«مقاومت ثانویه» پس از قرارگرفتن گونه‌های حساس

جدول ۱: مکانیسم اثر داروهای ضدقارچی رایج

مکانیسم اثر	داروها	طبقه‌بندی داروهای ضدقارچ
مهار لانسترول ۱۴- دمتیلاز	فلوکونازول	آزول‌ها
	ووریکونازول	
	پوساکونازول	
	ایتراکونازول	
	کتوکونازول	
	کلو تریمازول	
مهار ۳-اوی-دی گلوکان سنتاز	اکونازول	اکینوکاندین‌ها
	میکونازول	
	کسپوفانترین	
اتصال به ارگوسترول	کسپوفانترین	پلی‌ان‌ها
	آنبیدولافانترین	
مهار RNA/DNA پروتئین سنتاز	میکافانترین	آنالوگ‌های پریمیدین
	آمفوتریسین B	
	نیستاتین	
	فلوسیتوزین	

قارچ‌ها می‌شوند که در سنتز ارگوسترول در غشای سلولی قارچ دخالت دارد (شکل ۱). تمایل اتصال و تأثیر آزول‌ها نسبت به ارگانیکس هدف متفاوت می‌باشد که ممکن است به دلیل تفاوت در طیف فعالیت آن‌ها باشد (به‌عنوان مثال در گونه‌های قارچی که به‌طور ذاتی به آزول‌ها مقاوم هستند طبیعتاً آزول‌ها نمی‌توانند موثر باشند)<sup>۱۴و۱۵</sup>.

علاوه بر این، تغییرات در ساختار شیمیایی آزول‌ها می‌تواند سبب الگوهای مقاومت متقابل در بین گونه‌های کاندیدا شود<sup>۱۶-۱۹</sup>. به‌عنوان مثال، مقاومت متقابل بین تری‌آزول‌ها با کاندیدا گلابراتا مشاهده شده است اما چنین الگویی با کاندیدا کروزه‌ای مشاهده نشده است<sup>۲۰و۲۱</sup>.

### اپیدمیولوژی مقاومت

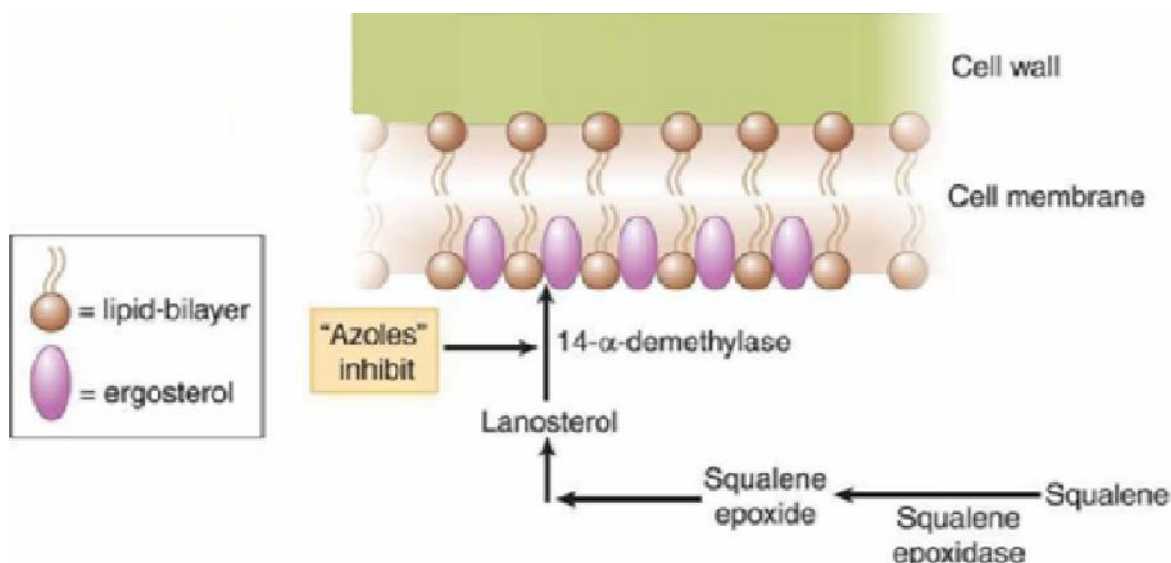
افزایش شیوع کاندیدا آلبیکنس مقاوم در برابر فلوکونازول در بیماران آلوده به HIV با کاندیداپازیس دهانی، پیش از معرفی درمان ضد ویروسی وجود داشت. به نظر می‌رسد استفاده‌ی گسترده از ایتراکونازول و فلوکونازول عامل اصلی مقاومت در برابر آزول‌ها می‌باشد<sup>۲۲</sup>. در مطالعه‌ای مشخص شد حداکثر یک سوم بیماران مبتلا به ایدز پیشرفته، مبتلا به

### یافته‌ها

#### مقاومت در برابر ترکیبات آزولی

#### مکانیسم عمل

آزول‌ها سبب دمتیلاسیون ۱۴- C لانوسترول در



شکل ۱: مکانیسم اثر آزول‌ها

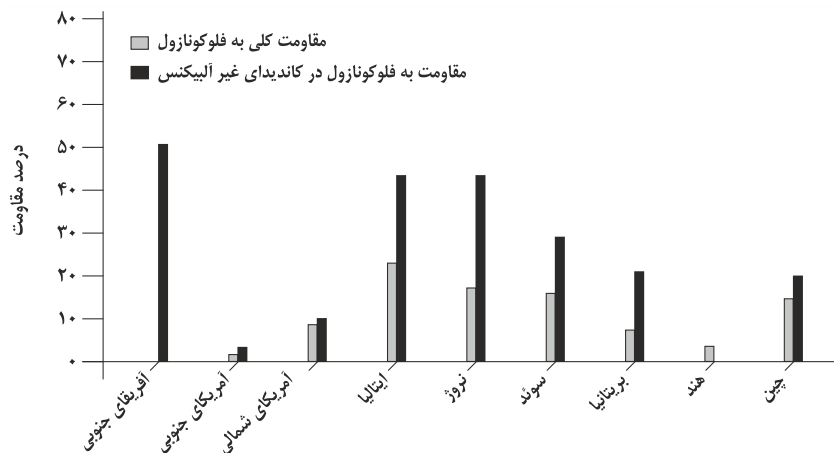
بینی تحت درمان با فلوکونازول، به‌خوبی مورد بررسی قرار گرفته است<sup>۲۹،۳۰</sup>. از آنجا که سایر عفونت‌های قارچی به‌طور معمول سیر تکاملی حادی دارند، عوامل تعیین‌کننده‌ی ریسک‌فاکتورهای مقاومت (آن‌ها) به‌خوبی شناسایی نشده‌اند. مقاومت‌گونه‌های کاندیدا در برابر آزول، شایع‌ترین نوع مقاومت به داروهای ضدقارچ است<sup>۳۱</sup>. مقاومت بالینی در دو حالت بیشتر دیده می‌شود: (۱) کاندیدمیا در بیماران سرکوب‌شده‌ی سیستم ایمنی و (۲) کاندیدیازیس مخاط در بیماران مبتلا به ایدز<sup>۳۲،۳۳</sup>. گونه‌های کاندیدا به‌عنوان چهارمین عامل شایع عفونت‌های خونی بیمارستانی در ایالات متحده شناخته شده‌اند<sup>۳۳</sup>. میزان مرگ و میر ناشی از عفونت‌های خون کاندیدا تا ۳۵٪ گزارش شده است<sup>۳۳</sup>. به‌نظر می‌رسد قرارگرفتن طولانی مدت در معرض آزول، عوامل اپیدمیولوژیک موضعی و سرکوب شدید سیستم ایمنی از عوامل خطر برای کاندیدمیا ناشی از گونه‌های کاندیدا غیر آلبیکنس هستند<sup>۳۰،۳۴</sup>. این تغییر در بین بیماران ناتوان در بخش مراقبت‌های ویژه نیز مشاهده شده است<sup>۳۵</sup>. استفاده‌ی گسترده از ضدقارچ‌های آزول به‌عنوان داروهای بدون نسخه برای درمان واژینیت<sup>۳۶،۳۷</sup> یا القای مقاومت آزول توسط داروهای غیرمرتبط<sup>۳۸</sup>، ممکن است در ایجاد گونه‌های مقاوم به آزول تأثیر داشته باشد.

کاندیدا آلبیکنس مقاوم در برابر فلوکونازول در حفره‌ی دهان خود هستند<sup>۲۳</sup>.

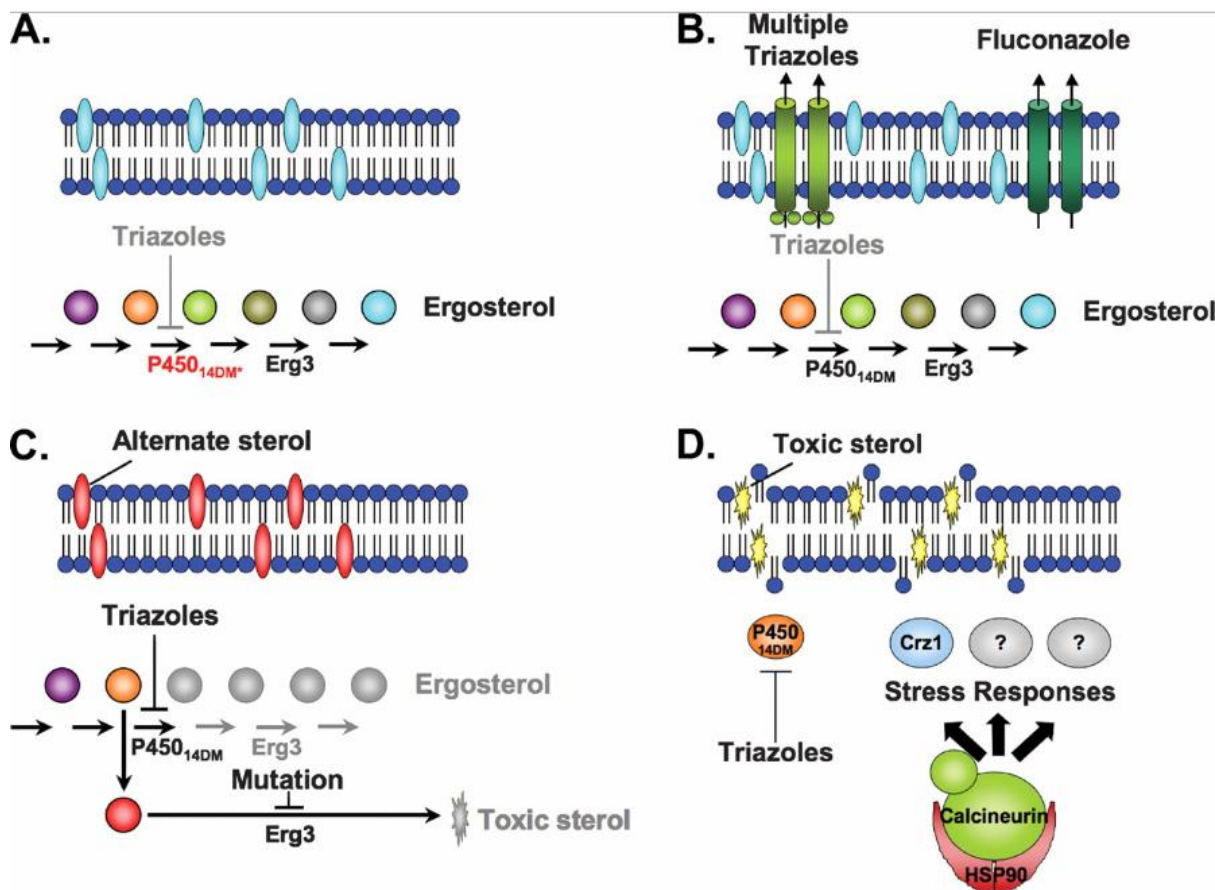
به‌طور کلی، میزان مقاومت به آزول در بین شایع‌ترین گونه‌های مهاجم کاندیدا پایین است. چنانچه در کاندیدا آلبیکنس از ۱٪ تا ۲۱٪، در کاندیدا پاراپسیلوزیس از ۴٪ تا ۴۲٪ و در کاندیدا تروپیکالیس از ۱۴٪ تا ۶۶٪<sup>۲۴،۲۵</sup> گزارش شده است. البته کاندیدا گلابراتا استثنا می‌باشد که بعد از کاندیدا آلبیکنس، دومین عامل ایجاد عفونت‌های قارچی سیستمیک در ایالات متحده می‌باشد<sup>۲۴</sup>.

براساس اطلاعات برنامه‌ی نظارت جهانی داروهای ضدقارچی (ARTEMIS)، بروز مقاومت به فلوکونازول در کاندیدا گلابراتا از ۷٪ در سال ۲۰۰۱ به ۱۲٪ در سال ۲۰۰۴ افزایش یافته است<sup>۲۶</sup>. اخیراً علاوه‌بر روند تغییر در میزان حساسیت یا مقاومت به داروهای ضدقارچی، تغییراتی در جهت ایجاد عفونت‌های بیشتر توسط گونه‌های کاندیدا غیر آلبیکنس در میزبانان با ضعف سیستم ایمنی گزارش شده است<sup>۲۷،۲۸</sup>. همان‌طور که توسط سازمان بهداشت جهانی گزارش شده است؛ مقاومت در برابر فلوکونازول در گونه‌های غیر کاندیدا آلبیکنس بسیار شایع است (شکل ۲).

فراوانی مقاومت بالینی و آزمایشگاهی (اولیه یا ثانویه) در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مزمن حلق و



شکل ۲: مقاومت کلی به فلوکونازول و در گونه‌های کاندیدا غیر آلبیکنس طبق سازمان بهداشت جهانی



شکل ۳: مکانیسم‌های مقاومت به آزول در کاندیدا آلبیکس (A) مقاومت به فلوکونازول از طریق القای گروه انتقال دهنده‌ی ABC از پمپ‌های افلاکس و القای انتقال دهنده‌ی اصلی از طریق کاهش غلظت دارو در هدف آنزیم لانسترول 14 $\beta$  استرول دمتیلاز (که به عنوان سیتوکروم P450 نیز شناخته می‌شود) (B). ایجاد مقاومت با تغییر یا بیان بیش از حد لانسترول 14 $\beta$  استرول دمتیلاز که منجر به جلوگیری از اتصال آزول به سایت آنزیمی می‌شود. (C) فقدان عملکرد به دلیل جهش در ژن Erg3 که سبب تجمع استرول سمی می‌شود. (D) مولکول HSP90، کلسینورین را تثبیت می‌کند و از این طریق پاسخ‌های استرس وابسته به کلسینورین را فراهم می‌کند که سبب تحمل تری آزول و افزایش مقاومت می‌شود.

بین رفتن پتانسیل غشای سلولی و اختلال در عملکرد سلول می‌شوند (شکل ۴).

### فاکتورهای قارچی

#### کاهش تجمع دارو در قارچ

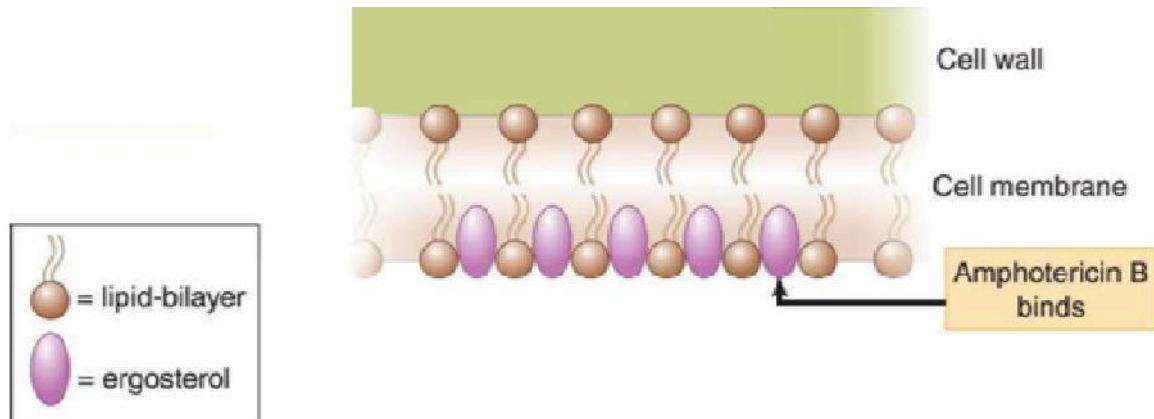
کاهش تجمع دارو در سلول قارچی از طریق افزایش مکانیسم افلاکس پمپ رخ می‌دهد. در همه‌ی موجودات زنده، پروتئین‌های غشای عامل انتقال در افلاکس چند دارویی هستند. این پروتئین‌ها به انواع ترکیبات ساختاری و شیمیایی غیرمشابه متصل شده و به‌طور فعال آن‌ها را از سلول خارج می‌کنند<sup>۴۰</sup>.

کلسینورین برای رشد، ویرولانسی، مقاومت در برابر دارو، پاسخ به استرس و تغییر حالت‌های مورفولوژیکی طیف گسترده‌ای از قارچ‌ها از جمله کاندیدا آلبیکس بسیار مهم است<sup>۳۹</sup>.

#### مقاومت در برابر پلی‌ان‌ها

##### مکانیسم عمل

پلی‌ان‌ها مانند آمفوتریسین B دئوکسی کولات و فرمولاسیون‌های مرتبط با لیپیدهای آن، ابتدا با ارگوسترول درون غشای سلولی قارچ باند می‌شوند. در مرحله‌ی بعد با تشکیل کانال‌های پورین منجر به از



شکل ۴: مکانیسم اثر آمفوتریسین B

دید می‌شود.<sup>۴۲</sup>

#### اثر متناقض

برخی از مخمرها می‌توانند در غلظت‌های بالاتر از حد MIC اکتینوکاندین رشد کنند. این پدیده که اثر پارادوکسال نام دارد، وابسته به گونه‌ی قارچ و ناشی از افزایش بیان سنتز کیتین در ساخت دیواره‌ی سلولی قارچی پس از مصرف دارو است<sup>۴۲،۴۴</sup>.

#### اصلاحات مسیر بیوسنتز ارگوسترول

فعالیت ضدقارچی داروهای آزولی وابسته به کاهش ارگوسترول غشایی و تجمع محصول سمی ۱۴ آلفا - متیل - ۳و۱ - دی آل است که رشد را متوقف می‌کند. تغییر در مراحل آخر مسیر بیوسنتز ارگوسترول از طریق غیر فعال‌سازی ژن ERG3 می‌تواند موجب غیرفعال‌سازی کامل C5 استرول‌های غیراشباع و هم‌چنین افزایش مقاومت متقاطع در تمامی داروهای آزولی شود. این مکانیسم در کاندیدا آلبیکنس مشاهده می‌شود<sup>۴۲،۴۴</sup>.

#### تغییرات ترکیبات غشاء پلاسمایی

کاهش یا حذف کامل ارگوسترول از غشای پلاسمایی به دلیل جهش در ژن‌های غیر ضروری ارگوسترول، یک مکانیسم نادر مقاومت علیه داروهای پلی‌ان است مانند جهشی که در ژن ERG3 و ERG6 در ایزوله‌های بالینی کاندیدا آلبیکنس و کاندیدا گلابراتا رخ می‌دهد<sup>۴۲</sup>.

به صورت افزایش بیان در ژن کدکننده این پمپ‌ها موجب کاهش تجمع دارو در سلول می‌شود<sup>۴۱</sup>.

تأثیر افلاکس پمپ بر داروهای ضدقارچی متفاوت است. سیستم‌های رایج افلاکس دارویی که مقاومت در برابر آزول را تعدیل می‌کند، واحدهای باندشونده به ATP و تسهیل‌کننده‌های ماژور هستند.

#### کاهش تمایل دارو بر روی هدف

از دیگر مکانیسم‌های قارچ‌ها، وجود یک جهش یا بیان بیش از اندازه، ژن کدکننده‌ی آنزیم هدف است. یک جهش نقطه‌ای در ژن ERG11 که کدکننده‌ی لانسترول ۱۴ - آلفا دمتیلاز است، موجب مهار کامل توانایی اتصال داروی آزول به هدف آن می‌شود<sup>۴۲</sup>. هم‌چنین بیان بیش از حد آنزیم‌های هدف نیز به وسیله‌ی تقویت ژن یا افزایش بیان ژن تنظیم‌کننده، موجب مهار ظرفیت اتصال می‌شود. در ناهنجاری‌های کروموزومی مانند تشکیل ایزوکروموزوم، امکان افزایش تعداد ژن‌های مقاوم به آزول‌ها وجود دارد<sup>۴۱</sup>.

#### تغییرات متابولیسم برای متعادل‌سازی تأثیر دارو از پرمیدین‌ها

داروی ضدقارچی 5FC با متابولیت حد واسط پرمیدین در ساخت نوکلئیک اسیدها رقابت می‌کند<sup>۴۲،۴۳</sup>. افزایش سنتز پرمیدین منجر به مقاومت علیه 5FC می‌شود که این مسأله در کاندیدا گلابراتا

### بیوفیلیم‌ها

بیوفیلیم‌ها تجمع‌های میکروبی چسبنده‌ای هستند که توسط مواد پلیمری خارج سلولی تشکیل می‌شوند که به اکثر مواد ضدقارچی رایج مقاومند به استثنای اکتینوکاندین‌ها و فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین B. مقاومت بیوفیلیم‌ها احتمالاً در نتیجه‌ی چندین فاکتور از جمله افزایش بیان ژن پمپ‌های افلاکس، اصلاحات ترکیبات غشای پلاسمایی و تجزیه‌ی دارو در ماتریکس خارج سلولی ساخته‌شده توسط بیوفیلیم است.<sup>۴۱ و ۴۲</sup>

### پاسخ سلولی به استرس یا سازگاری با استرس

قارچ‌ها مسیرهای انتقال سیگنال متعدد و به طرز چشمگیری قابلیت سازگاری دارند. از طرفی مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مناسب برای انطباق با فشارهای محیطی در مواجهه با ماده‌ی ضدقارچی دارند. سازگاری با استرس ممکن است باعث ایجاد مقاومت بالینی نشود اما سلول را در حضور دارو پایدار می‌کند و به آن اجازه می‌دهد تا با گذشت زمان، مکانیسم‌های مقاومت عمیق‌تری ایجاد کند که به صورت مقاومت بالینی بروز می‌کند.<sup>۴۱ و ۴۰</sup>

### عوامل مرتبط با دارو

عوامل مختلفی از جمله ماهیت ضدقارچی داروها، استفاده‌ی نامناسب از داروهای ضدقارچ (در مواردی که عامل اتیولوژیکی شناخته نشده است)، درمان با دوز کم دارو، طولانی‌بودن مدت درمان، تداخلات دارویی و هزینه‌ی درمان در مقاومت قارچ نقش دارند.<sup>۴۱</sup> ترکیب پلی‌ان‌ها و آزول‌ها همراه با سایر داروهای نفروتوکسیک می‌تواند منجر به شکست درمان شود.<sup>۴۴</sup>

### مقاومت محیطی

در سال‌های اخیر، نقش محیط به‌عنوان عامل محرک در مقاومت شناخته شده است. مصرف قارچ‌کش‌ها در کشاورزی بین مناطق مختلف تفاوت زیادی دارد؛ به‌عنوان مثال ایالات متحده تقریباً یک‌دهم اروپا از این مواد استفاده می‌کند. قارچ‌کش‌های حاوی آزول در تولید انگور و غلات در

کشورهای اروپایی استفاده می‌شوند. بین کشورهایی که از قارچ‌کش‌های آزول استفاده می‌شود و بروز مقاومت ضدقارچی ارتباط معناداری گزارش شده است.<sup>۴۵ و ۴۱</sup>

### اپیدمیولوژی مقاومت

اگرچه مقاومت در برابر آمفوتریسین B در میان سویه‌های کاندیدا نادر است<sup>۴۶</sup>، اخیراً گزارش‌هایی از کاندیدا کروزه‌ای و کاندیدا گلابراتا مقاوم به آمفوتریسین B گزارش شده است.<sup>۴۷</sup> علاوه بر این، مقاومت ذاتی به پلی‌ان‌ها اغلب در کاندیدا لوسیتانی<sup>۴۸</sup> مشاهده می‌شود.

مقاومت اولیه در شرایط آزمایشگاهی به آمفوتریسین B در مخمرهای نادر مانند تراپیکوسپورون بژلی، کاندیدا لوسیتانی و کاندیدا گیلرموندی دیده می‌شود.<sup>۴۹ و ۵۰</sup>

برخی از گونه‌های کاندیدا غیرآلبیکنسی مانند کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کروزه‌ای نیز، می‌توانند تا حدودی مقاومت نسبت به آمفوتریسین B را در شرایط آزمایشگاهی نشان دهند.<sup>۵۱ و ۳۴</sup>

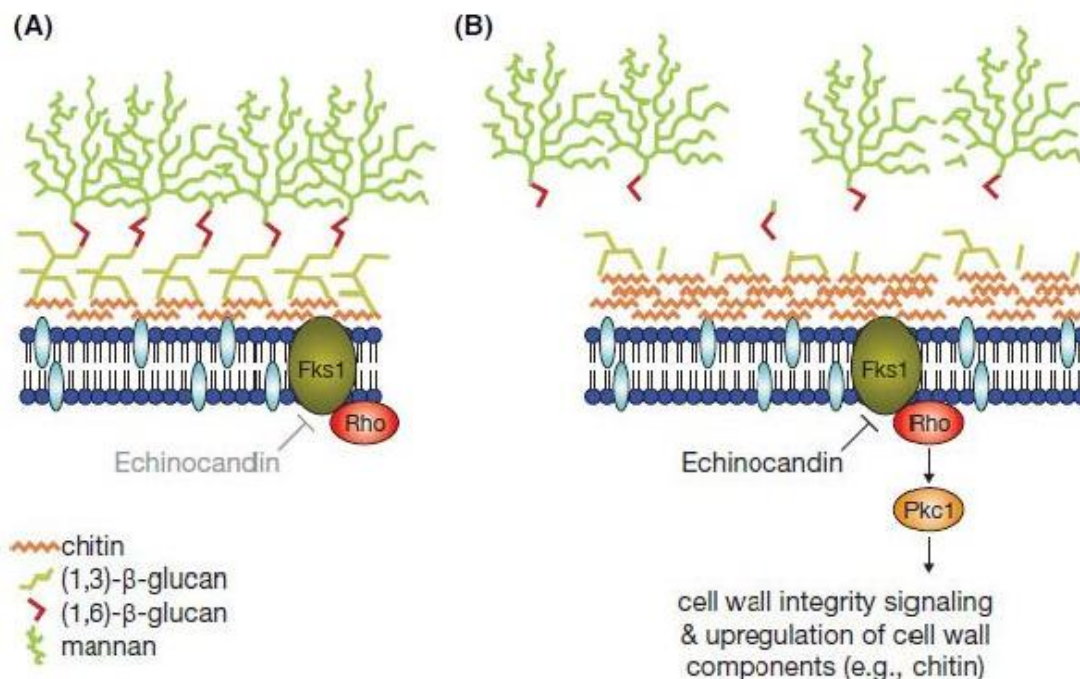
مقاومت آزمایشگاهی ثانویه در برابر آمفوتریسین B نیز نادر است، اما گاهی اوقات در بیماران با نقص ایمنی شدید مشاهده می‌شود. شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک، نوتروپنی و سرکوب سیستم ایمنی طولانی‌مدت، از جمله فاکتورهایی است که سبب مقاومت به آمفوتریسین B می‌شود.<sup>۵۳</sup>

### مقاومت در برابر اکتینوکاندین‌ها

#### مکانیسم عمل

اکتینوکاندین‌ها از سنتز -۳ و ۱ دی‌گلوکان ممانعت می‌کنند که برای ساختار و عملکرد دیواره‌ی سلولی قارچی ضروری است. تشکیل دیواره‌ی سلولی معیوب، موجب گسسته‌شدن سلول مخمری می‌شود (شکل ۵). اکتینوکاندین‌ها بر گونه‌های کاندیدا تأثیر بالایی داشته اما بر مخمرهای کریپتوکوکوس و تراپیکوسپورون تأثیری مشاهده نشده است.<sup>۵۴</sup>

از میان گونه‌های کاندیدا، MIC ایزوله‌های کاندیدا پاراپسیلوس و کاندیدا گیلرموندی در برابر



شکل ۵: مکانیسم اثر اکینوکاندین‌ها

ژن‌های کدکننده‌ی زیرواحدهای Fks1 از ۳۱- دی‌گلوکان - که سبب کاهش تأثیر دارو بر روی سلول می‌شود و مقاومت ایجاد می‌کند - اتفاق می‌افتد.

Rho یک تنظیم‌کننده‌ی مثبت ۳۱- دی‌گلوکان است و به‌واسطه‌ی پاسخ به تنش، از جمله تنظیم مجدد کیتین دیواره‌ی سلولی، به مقاومت کمک می‌کند.

### مقاومت در برابر فلوسیتوزین

#### مکانیسم عمل

فلوسیتوزین یک باز پریمییدی است که سنتز DNA و RNA سلولی را مهار می‌کند (شکل ۷).

#### اپیدمیولوژی مقاومت

برخی از گونه‌های مخمری به‌طور ذاتی به فلوسیتوزین مقاوم هستند که به علت اختلال در جذب سلولی ناشی از جهش در آنزیم سیتوزین پرمه‌آز است. از جهتی دیگر نقص در متابولیسم فلوسیتوزین به دلیل جهش در سیتوزین دی‌آمیناز یا اوراسیل فسفوریبوزیل ترانسفراز موجب مقاومت اکتسابی می‌شود (شکل ۸).

اکینوکاندین‌ها نسبت به ایزوله‌های کاندیدا بیکنس بالاتر است اگرچه اهمیت بالینی این افزایش MIC مورد بحث است.<sup>۵۵</sup>

با این وجود، عفونت با گونه‌ی پاراپسیلوس در بیمارانی که اکینوکاندین‌ها را جهت علائم دیگر دریافت کرده بودند، گزارش شده است.<sup>۵۶ و ۵۷</sup>

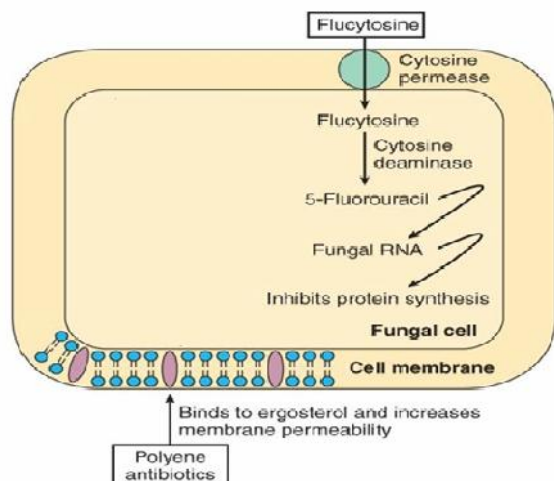
#### اپیدمیولوژی مقاومت

مکانیسم‌های مقاومت به اکینوکاندین‌ها هنوز در دست بررسی است. در گونه‌ی کاندیدا، مقاومت ثانویه به دلیل موتاسیون نقطه‌ای در ژن Fks1 در کمپلکس ۳۱- دی‌گلوکان سنتاز می‌باشد.<sup>۵۸</sup>

در بیماران مبتلا به عفونت‌های کاندیدیایی گزارش‌هایی مبنی بر مقاومت‌های اکینوکاندین‌ها منتشر شده است.<sup>۵۹-۶۲</sup> هم‌چنین گزارش‌هایی از افزایش مقاومت کاندیدا گلابراتا در برابر اکینوکاندین‌ها در چندین مرکز آمریکایی موجود است و درصد بالاتری از این ایزوله‌ها نیز ممکن است به آزول مقاوم باشند.<sup>۶۳</sup> (شکل ۶).

جهش نقطه‌ای و جهش ذاتی در مناطق خاصی از





شکل ۸: مکانیسم مقاومت به فلوسیتوزین

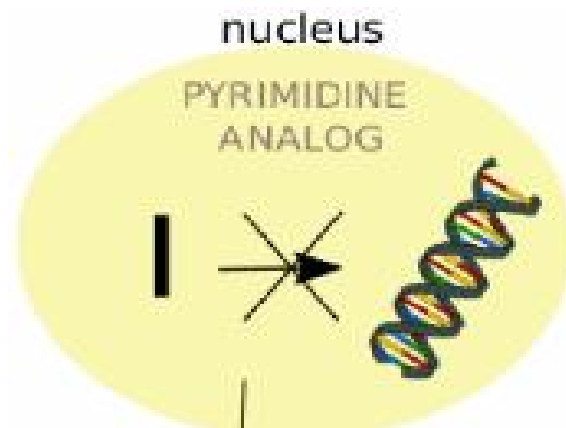
به شکست منجر می‌شود؛ اگرچه براساس مطالعات طول مناسب دوره‌ی درمانی برای بیشتر بیماری‌های قارچی وجود ندارد. بیماری‌های زمینه‌ای از نکات مهمی است که می‌تواند موفقیت یا شکست بالینی را تعیین کنند. باید دقت شود که از بروز عفونت‌های قارچی در افراد با ریسک بالا جلوگیری شود و در صورت بروز بیماری قارچی، بیماری زمینه‌ای به‌طور کامل کنترل شود.

### مقاومت چنددارویی (Multi drug) ایزوله‌های کاندیدا

مقاومت در برابر چند دارو به‌طور همزمان، در گونه‌های کاندیدا غیرآلبیکنس نیز نگران‌کننده است. در عفونت‌های خونی، ۱۱٪ موارد مقاوم به فلوکونازول، به اکینوکاندین‌ها نیز مقاوم بودند.<sup>۶۸</sup>

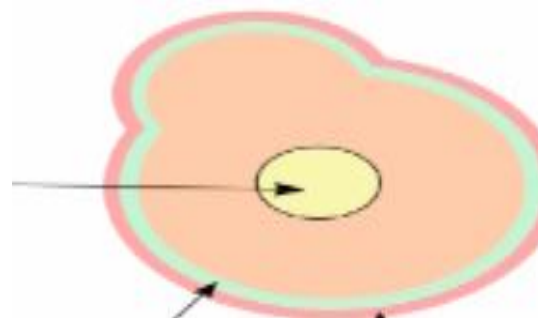
اخیراً در مطالعه‌ای افزایش کاندیدا گلابراتا غیرحساس به اکینوکاندین (به‌عنوان حد وسط یا مقاوم) گزارش شده است.<sup>۶۹</sup>

به‌علت تفاوت در مکانیسم‌های عمل و مکانیسم‌های شناخته‌شده از مقاومت، علت دقیق مقاومت توأم آزول و اکینوکاندین در برخی ایزوله‌های کاندیدا گلابراتا ناشناخته است. در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مهاجم با عامل کاندیدا گلابراتا، مواجهه‌ی قبلی با این



شکل ۶: مکانیسم‌های مقاومت به اکینوکاندین‌ها در کاندیدا آلبیکنس

درصد شیوع مقاومت اولیه به فلوسیتوزین کم است. (۱٪ تا ۲٪ در ایزوله‌های کاندیدا و ۲٪ از میان کریپتوکوکوس نئوفورمنس<sup>۶۴</sup>. با این حال سرعت گسترش مقاومت در مخمرها موجب شده تا پزشکان از فلوسیتوزین در ترکیب با دیگر داروهای ضدقارچ‌ها (به‌طور عمده آمفوتریسین B) استفاده کنند.<sup>۶۵</sup> سطح بالای فلوسیتوزین به دلیل سمیت ناشی از دارو نگران‌کننده می‌باشد. علاوه بر آن تداخلات دارویی نیز در مرگ و میر دخیل باشد<sup>۶۶،۶۷</sup>. عفونت ناشی از مقاومت دارویی می‌تواند به دلیل جذب ضعیف دارو یا تفاوت‌های ژنتیکی در متابولیسم ترکیبات ضدقارچی باشد بنابراین، ضروری است که از اهمیت تنظیم دز مناسب به‌خصوص در کودکان آگاهی داشته باشیم. معمولاً یک دوره‌ی درمانی کمتر از مدت زمان مؤثر



شکل ۷: مکانیسم اثر فلوسیتوزین

زیرا تکنیک‌های حساسیت، بیولوژی پویا و پیچیده‌ی قارچ‌ها را که در داخل بدن در معرض یک ضدقارچ قرار دارند، در نظر نمی‌گیرند. به‌عنوان مثال، رفتارهای خاص رشد و ویژگی‌های سمیت گونه‌های کاندیدا و همچنین فاکتورهای اختصاصی میزبان (مانند اثر مهارى ضدقارچ‌ها در حضور سرم یا سلول‌های ایمنی) توسط تکنیک‌های آزمایشگاهی تست حساسیت در نظر گرفته نمی‌شوند. علاوه‌بر این سایر فاکتورها نظیر فارماکوکینتیک دارو، محل عفونت و پاسخ ایمنی میزبان نقش زیادی در چگونگی فعالیت ضد قارچ‌ها در بدن دارند.<sup>۹۳۰</sup>

در موارد مقاومت بالینی یا عود، نواحی خاص آناتومیک بدن مانند مننژ، دریچه‌های طبیعی یا مصنوعی قلب، چشم، استخوان و پروستات، علی‌رغم درمان با مواد ضدقارچ، این نواحی می‌توانند به‌عنوان پناهگاه و منبع برای عوامل بیماری‌زای قارچی عمل کنند.

#### راهکارهایی برای غلبه بر مقاومت

امروزه چندین راهکار از جمله افزایش دز دارو، درمان ترکیبی ضدقارچی و ایمن‌سازی (تعدیل سیستم ایمنی) به‌عنوان روش‌هایی برای غلبه بر مقاومت ضدقارچی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.<sup>۹</sup>

توالی، زمان و ترکیب این راهکارها به‌صورت سیستمی مورد مطالعه قرار نگرفته است. علاوه‌بر این شواهد اثربخشی آن‌ها (در صورت وجود) غیرقابل اندازه‌گیری است. این راهکارها به‌طور معمول در بیماران سرکوب‌شده‌ی سیستم ایمنی با عفونت پیشرفته اجرا می‌شوند. در ادامه برخی از این راهکارها به‌طور خلاصه مورد بررسی قرار گرفته است.

#### ترکیب درمانی

به‌علت طبیعت مقاوم بسیاری از عفونت‌های قارچی، ترکیب درمانی به‌عنوان وسیله‌ای برای بهبود درمان‌های ضدقارچی، کاهش مقاومت و کاهش بالقوه‌ی اثرات سمی مطرح می‌شود. با این وجود به استثنای مننژیت کریپتوکوکوسی تاکنون هیچ مطالعه‌ی

داروی ضدقارچی می‌تواند نقش مهمی را در مقاومت بازی کنند.<sup>۴۱</sup>

در سال ۲۰۰۹ پاتوزن نوظهور کاندیدا اوریس از کانال خارجی گوش بیمار جدا شد و به‌سرعت در چندین کشور در بسیاری از قاره‌ها پخش شد و به مشکل مهم بالینی تبدیل شد. در حال حاضر اکینوکاندین‌ها برای درمان عفونت‌های کاندیدا اوریس توصیه می‌شوند. با این وجود افزایش MIC‌های ثانویه نیز به‌علت جهش FKS گزارش شده است.<sup>۷۰-۷۲</sup>

#### تست‌های حساسیت دارویی ضدقارچ

انجمن استانداردهای بالینی و آزمایشگاهی و کمیته‌ی اروپایی، روش‌های مرجع را برای آزمایش حساسیت مخمرها منتشر کرده است.<sup>۷۳</sup> اما هنوز تفسیر نتایج تست‌های حساسیت داروهای ضدقارچ در شرایط آزمایشگاهی برای پزشکان چالش‌برانگیز است. مقادیر MIC همیشه ارتباط مستقیمی با پاسخ به درمان ضد قارچی ندارد.<sup>۷۴</sup>

روش‌های بهینه برای آزمایش حساسیت باید آسان، سریع، قابل تکرار و مقرون‌به‌صرفه باشند. علاوه‌بر این، نتایج این آزمایشات باید اطلاعات بالینی مرتبطی را ارائه دهد.

روش‌های تعیین حساسیت داروهای ضد قارچی متعدد است که می‌توان از روش محیط کشت مایع (microdilution: Broth Dilution / macrodilution) و روش‌های انتشار در آگار (Diffusion و E.test) نام برد. امروزه از تکنیک‌های فلوسیتومتری و کلریمتری نیز استفاده می‌شود.

این تکنیک‌ها در هزینه، تطابق بین روش‌ها، تکرارپذیری و تفسیر متفاوت هستند.<sup>۷۵ و ۷۶</sup>

اگرچه در عفونت‌های قارچی سیستمیک، هنوز ارتباطی با نتایج حساسیت‌های دارویی یافت نشده است، یا این ارتباط هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است.<sup>۷۵ و ۷۶</sup> با این وجود، ایجاد ارتباط بالینی با آزمایش حساسیت ضدقارچ، یک چالش بزرگ است

ضدقارچ تری‌آزولی جدید مانند وریکونازول، پوسوکونازول و راوکونازول فعالیت خوبی در شرایط آزمایشگاهی و محیط بدن در برابر برخی از گونه‌های مخمر و کپک‌های مقاوم به فلوکونازول و ایتراکونازول نشان داده‌اند<sup>۱۳،۸۲</sup>. در دسترس بودن آن‌ها به‌صورت خوراکی، مزیت استفاده‌ی طولانی‌مدت در درمان سرپایی را فراهم می‌کند.

با توجه به این واقعیت که همه‌ی این داروها در همان مکان هدف (۱۴- دمتیلاز) عمل می‌کنند، بروز مقاومت متقاطع بین تری‌آزول‌های قدیمی و جدید نگران‌کننده است<sup>۸۳</sup>.

### کنترل عفونت ضد قارچ

کنترل عفونت‌های قارچی مقاوم براساس اقدامات اولیه‌ی کنترل عفونت، هنوز در مراحل ابتدایی خود قرار دارد. گونه‌های کانیدیا می‌توانند از بیمارستان‌ها و در سطح جامعه منتقل شوند<sup>۸۴،۸۵</sup>.

استفاده‌ی بهینه از داروهای ضدقارچ (دز، مدت زمان و محدودیت)، اجرای دستورالعمل‌ها برای استفاده و برنامه‌های نظارتی آن‌ها برای تشخیص، گزارش الگوهای مقاومت جدید، ارزیابی گونه‌های مقاوم به داروهای ضدقارچ و مدل‌سازی برای استراتژی‌های کنترل قارچ‌های مقاوم موضوعاتی هستند که نیاز به مطالعات و پژوهش‌های بیشتر دارند<sup>۸۶</sup>.

### نتیجه‌گیری

مقاومت داروهای ضدقارچی یکی از ویژگی‌های مهم در مدیریت بیماری‌های قارچی است و اطلاعات اپیدمیولوژی آن در حال کامل شدن است. خوشبختانه برخلاف باکتری‌ها، هیچ پلاسمید یا ترانسپوزون مقاوم به دارو برای القای مقاومت قارچی وجود ندارد. فاکتور اصلی در بیماران مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای جدی، مقاومت بالینی است. پزشکان باید رویکردهای مقاومت بالینی در مورد بیمارانی که در درمان با شکست مواجه می‌شود در ذهن داشته باشند. در حال حاضر،

بالینی، مزایای ترکیب درمانی نسبت به درمان تک‌دارویی را برای قارچ‌های مقاوم تأیید نکرده است<sup>۷۷</sup>. ازطرفی برخی از سویه‌های قارچی نسبت به سایر سویه‌ها خصوصیات ویرولانسی بیشتری دارند و عفونت با چنین گونه‌هایی ممکن است منجر به پیش‌آگهی بدتر شود. زمانی که از درمان چنددارویی استفاده می‌شود، پلی‌ان‌ها به‌دلیل سمیت کلیوی و آزول‌ها به دلیل سمیت کبدی می‌توانند موجب شکست درمان شوند<sup>۷۸،۵۵</sup>.

مطالعات کمی نشان می‌دهد ترکیب درمانی می‌تواند مانع پیشرفت مقاومت ثانویه شود و سبب سرکوب قارچ‌ها با مقاومت اولیه شود. در بعضی مطالعات منتشر شده که ترکیب آمفوتریسین B و فلوسیتوزین می‌تواند مقاومت فلوسیتوزین را کاهش دهد<sup>۷۹</sup>.

### تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی

با وجود برخی از شواهد بالینی، اثرات مثبت بالینی سایتوکاین‌ها به‌عنوان ابزاری برای غلبه بر مقاومت ضدقارچی اولیه، ثانویه یا بالینی مشخص نشده است<sup>۸۰</sup>. نقش کمکی و سودمند سایتوکاین‌ها مانند اینترفرون گاما و GM-CSF در درمان بیماری‌های قارچی مقاوم فقط با شواهد گفته‌شده پشتیبانی می‌شوند<sup>۸۰</sup>. با این حال، نقص در تعداد سلول‌های ایمنی میزبان به تنهایی (نوتروپنی) تنها دلیل برای نارسایی بالینی مربوط به درمان با داروهای ضدقارچ نیست. کمبودهای کیفی در عملکرد سلول (عمر سلول گردش خون، سمیت سلولی ناشی از آنتی‌بادی، متابولیسم اکسیداتیو C) و اختلال در تنظیم پاسخ ایمنی تطبیقی میزبان به عفونت قارچی می‌تواند با تجویز سایتوکاین‌هایی مانند GM-CSF و اینترفرون گاما بهبود یابد<sup>۸۱</sup>.

### داروهای ضد قارچ جدید

مشکلات مربوط به مقاومت در برابر داروهای ضدقارچ و ظهور گونه‌های قارچی مقاوم‌تر، تقاضای زیادی برای داروهای ضدقارچ جدید ایجاد کرده است. در حال حاضر، چندین ترکیب ضدقارچی جدید در درمان استفاده می‌شوند<sup>۸۲،۱۳،۱۲</sup>. چندین داروی

جدیدی از تست‌های حساسیت آزمایشگاهی برای عفونت‌های قارچی مقاوم و راهکارهای بالینی مورد استفاده برای مبارزه با مقاومت را روشن خواهد کرد.

پیچیدگی شرایط بالینی بیماران مبتلا به عفونت قارچی مقاوم، مانع از یک رویکرد ساده در تشخیص، پیشگیری و مدیریت مقاومت به داروهای ضدقارچ است. ادامه‌ی تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی، نقش

## References

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008; 51: 2-15.
2. Nigam PK. Antifungal drugs and resistance: Current concepts. *Our Dermatology Online*. 2015; 6(2): 212.
3. Ekwealor CC, Oyeka CA. Cutaneous mycoses among rice farmers in Anambra State, Nigeria. *J Mycol*. 2013; 2013: 1-7
4. 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.
5. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4): 835-51.
6. Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents*. 2006; 27: 3-6.
7. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006; 91(8): 1068-75.
8. Sanz Alonso M, Jarque Ramos I, Salavert Lletí M, et al. Epidemiology of invasive fungal infections due to *Aspergillus* spp. and *Zygomycetes*. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 2-6.
9. Alexander BD, Perfect JR. Antifungal resistance trends towards the year 2000. *Drugs*. 1997; 54(5): 657-78.
10. Alves SH, Lopes JO, Costa JM, et al. Development of secondary resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* isolated from a patient with AIDS. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1997; 39(6): 359-62.
11. Marichal P, Koymans L, Willemsens S, et al. Contribution of mutations in the cytochrome P450 14 -demethylase (Erg11p, Cyp51p) to azole resistance in *Candida albicans*. *Microbiol*. 1999; 145(10): 2701-13.
12. Groll AH. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol*. 1998; 44: 343-500.
13. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12(1): 40-79.
14. Xiao L, Madison V, Chau AS, et al. Three-dimensional models of wild-type and mutated forms of cytochrome P450 14 -sterol demethylases from *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* provide insights into posaconazole binding. *Antimicrob Agents Ch*. 2004; 48(2): 568-74.
15. Parente-Rocha JA, Bailão AM, Amaral AC, et al. Antifungal resistance, metabolic routes as drug targets, and new antifungal agents: an overview about endemic dimorphic fungi. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 1-6.

16. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, et al. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Ch.* 2006; 50(3): 917-21.
17. Nguyen M, Yu C. Voriconazole against fluconazole-susceptible and resistant candida isolates: in-vitro efficacy compared with that of itraconazole and ketoconazole. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 42(2): 253-56.
18. Pfaller M, Messer S, Boyken L. In vitro activities of voriconazole, posaconazole and fluconazole against 4,169 clinical isolates of candida spp. and cryptococcus neoformans collected during 2001 and 2002 in the Artemis Global Antifungal Surveillance Program. 2004; 48(3): 202-5
19. Pfaller M, Messer S, Boyken L, et al. Use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to voriconazole among 13,338 clinical isolates of Candida spp. tested by clinical and laboratory standards institute-recommended broth microdilution methods. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(1):70-5.
20. Pfaller M. Azole antifungal drug cross-resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med* 2012; 125(1Suppl): S3-13.
21. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, et al. Azole antifungal resistance in Candida albicans and emerging non-albicans Candida species. *Front Microbiol.* 2017; 7: 2173.
22. Goldman M, Cloud GA, Smedema M, et al. Does long-term itraconazole prophylaxis result in in vitro azole resistance in mucosal Candida albicans isolates from persons with advanced human immunodeficiency virus infection? *Antimicrob Agents Ch.* 2000; 44(6): 1585-87.
23. Law D, Moore C, Wardle H, et al. High prevalence of antifungal resistance in Candida spp. from patients with AIDS. *J Antimicrob Chemother.* 1994; 34(5): 659-68.
24. Pfaller MA, Diekema D, Group IFSP. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10:11-23.
25. Pfaller M, Diekema D, Rinaldi MG, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of Candida and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J clin microbiol.* 2005; 43(12): 5848-59.
26. Pfaller M, Diekema D, Sheehan D. Interpretive breakpoints for fluconazole and Candida revisited: a blueprint for the future of antifungal susceptibility testing. *Clin microbiol Rev.* 2006;19(2):435-47.
27. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, et al. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. *J clin microbiol.* 2004;42(4):1519-27.
28. Pfaller M, Diekema D. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin mMicrobiol Rev.* 2007;20(1):133-63.
29. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and Candida infections. *Clin Infect Dis.* 1997;24(2):235-47.
30. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(2):382-402.

31. Rex JH, Rinaldi M, Pfaller M. Resistance of candida species to fluconazole. *Antimicrob Agents Ch.* 1995;39(1):1.
32. Fichtenbaum CJ, Powderly WG. Refractory mucosal candidiasis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):556-65.
33. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):239-44.
34. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med.* 1991;325(18):1274-77.
35. Rocco TR, Reinert SE, Simms HH. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance. *Arch Surg.* 2000;135(2):160-65.
36. Sobel JD, Ohmit SE, Schuman P, et al. The evolution of candida species and fluconazole susceptibility among oral and vaginal isolates recovered from human immunodeficiency virus (HIV)—seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis.* 2001;183(2):286-93.
37. Cross EW, Park S, Perlin DS. Cross-resistance of clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to over-the-counter azoles used in the treatment of vaginitis. *Microb Drug Resist.* 2000;6(2):155-61.
38. Henry KW, Cruz MC, Katiyar SK, et al. Antagonism of azole activity against *Candida albicans* following induction of multidrug resistance genes by selected antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Ch.* 1999;43(8):1968-74.
39. Zheng Y-H, Ma Y-Y, Ding Y, et al. An insight into new strategies to combat antifungal drug resistance. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3807.
40. Martinez-Rossi NM, Peres NT, Rossi A. Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes. *Mycopathologia.* 2008;166(5-6):369.
41. Perlin DS, Shor E, Zhao Y. Update on antifungal drug resistance. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2015;2(2):84-95.
42. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiol.* 2011;2012.
43. Polak A, Scholer H. Mode of action of 5-fluorocytosine and mechanisms of resistance. *Chemotherapy.* 1975;21(3-4):113-30.
44. Kanafani ZA, Perfect JR. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis.* 2008;46(1):120-28.
45. Van Der Linden JW, Camps SM, Kampinga GA, et al. Aspergillosis due to voriconazole highly resistant *Aspergillus fumigatus* and recovery of genetically related resistant isolates from domiciles. *Clin Infect Dis.* 2013;57(4):513-20.
46. Tortorano AM, Rigoni AL, Biraghi E, et al. The European Confederation of Medical Mycology ECMM) survey of candidaemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 non-albicans *Candida* isolates from blood. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(4):679-82.
47. Pfaller M, Messer S, Boyken L, et al. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol.* 2004;42(7):3142-46.
48. Pfaller MA, Messer S, Hollis RJ. Strain delineation and antifungal susceptibilities of epidemiologically related and unrelated isolates of *Candida lusitanae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1994;20(3):127-133.

49. Walsh TJ, Melcher G, Rinaldi M, et al. Trichosporon beigelii, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol.* 1990;28(7):1616-22.
50. Dick J, Merz W, Saral R. Incidence of polyene-resistant yeasts recovered from clinical specimens. *Antimicrob Agents Ch.* 1980;18(1):158-63.
51. Karyotakis NC, Anaissie EJ, Hachem R, et al. Comparison of the efficacy of polyenes and triazoles against hematogenous *Candida krusei* infection in neutropenic mice. *J Infect Dis.* 1993;168(5):1311-13.
52. Nguyen MH, Clancy CJ, Yu VL, et al. Do in vitro susceptibility data predict the microbiologic response to amphotericin B? Results of a prospective study of patients with *Candida fungemia*. *J Infect Dis.* 1998;177(2):425-30.
53. Powderly WG, Kobayashi GS, Herzig GP, et al. Amphotericin B-resistant yeast infection in severely immunocompromised patients. *Am J Med.* 1988;84(5):826-32.
54. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micologia.* 2003;20(4):121-136.
55. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2002;347(25):2020-29.
56. Cheung C, Guo Y, Gialanella P, et al. Development of candidemia on caspofungin therapy: a case report. *Infection.* 2006;34(6):345.
57. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):e383-e392.
58. Balashov SV, Park S, Perlin DS. Assessing resistance to the echinocandin antifungal drug caspofungin in *Candida albicans* by profiling mutations in FKS1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2058-63.
59. Hakki M, Staab JF, Marr KA. Emergence of a *Candida krusei* isolate with reduced susceptibility to caspofungin during therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(7):2522-24.
60. Hernandez S, López-Ribot JL, Najvar LK, et al. Caspofungin resistance in *Candida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Candida esophagitis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(4):1382-83.
61. Laverdiere M, Lalonde RG, Baril J-G, et al. Progressive loss of echinocandin activity following prolonged use for treatment of *Candida albicans* oesophagitis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(4):705-708.
62. Moudgal V, Little T, Boikov D, et al. Multiechinocandin-and multiazole-resistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(2):767-69.
63. Wiederhold NP. Antifungal resistance: current trends and future strategies to combat. *Infect Drug Resist.* 2017;10:249.
64. Brandt ME, Pfaller MA, Hajjeh RA, et al. Trends in antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus neoformans* isolates in the United States: 1992 to 1994 and 1996 to 1998. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(11):3065-69.
65. Hospenthal DR, Bennett JE. Flucytosine monotherapy for cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* 1998;27(2):260-64.

66. Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):679-97.
67. Shakeri-Nejad K, Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(6):639-51.
68. Pfaller M, Castanheira M, Lockhart S, A et al. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol.* 2012;50(4):1199-1203.
69. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, et al. Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible *Candida glabrata* bloodstream infections: data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008–2014. Paper presented at: Open Forum Infect Dis 2015;14(4):163
70. Chowdhary A, Sharma C, Meis JF. *Candida auris*: a rapidly emerging cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog.* 2017;13(5):e1006290.
71. Kathuria S, Singh PK, Sharma C, et al. Multidrug-resistant *Candida auris* misidentified as *Candida haemulonii*: characterization by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry and DNA sequencing and its antifungal susceptibility profile variability by Vitek 2, CLSI broth microdilution, and Etest method. *J Clin Microbiol.* 2015;53(6):1823-30.
72. Sharma C, Kumar N, Pandey R, et al. Whole genome sequencing of emerging multidrug resistant *Candida auris* isolates in India demonstrates low genetic variation. *New Microbes New Infect.* 2016;13:77-82.
73. Wayne P. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, approved standard. 2th ed. PA; CLSI document M27-A2, 2002.
74. Rex JH, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin Infect Dis.* 2002;35(8):982-89.
75. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, et al. Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):643-58.
76. Ghannoum MA, Rex JH, Galgiani JN. Susceptibility testing of fungi: current status of correlation of in vitro data with clinical outcome. *J Clin Microbiol.* 1996;34(3):489-95.
77. Polak A. The past, present and future of antimycotic combination therapy. *Mycoses.* 1999;42(5-6):355-70.
78. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408-15.
79. Francis P, Walsh TJ. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 1992;15(6):1003-18.
80. Adrian LJR, Graziutti ML, Rex JH, et al. The potential role of cytokine therapy for fungal infections in patients with cancer: is recovery from neutropenia all that is needed? *Clin Infect Dis.* 1998;26(6):1270-78.
81. Stevens DA. Combination immunotherapy and antifungal chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 1998;26(6):1266-69.
82. Neely M, Ghannoum M. The exciting future of antifungal therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19(12):897-914.
83. Kontoyiannis DP. A clinical perspective for the management of invasive fungal infections: focus on IDSA guidelines. *Pharmacotherapy.* 2001;21(8P2):175S-187S.



84. White MH. Editorial response: the contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections: The University of Chicago Press; 1997.
85. Müller F-MC, Kasai M, Francesconi A, et al. Transmission of an azole-resistant isogenic strain of *Candida albicans* among human immunodeficiency virus-infected family members with oropharyngeal candidiasis. *J Clin Microbiol.* 1999;37(10):3405-8.
86. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18(4):275-91.

## Antifungal drug resistance of yeasts in dermatology: mechanisms, epidemiology and clinical impact

Azam Fattahi, PhD<sup>1</sup>  
Ensieh Lotfali, PhD<sup>2</sup>  
Sayna Iranpanah<sup>3</sup>  
Yasaman Rezaee<sup>3</sup>  
Reza Ghasemi<sup>3</sup>

1. Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Medical Parasitology and Mycology, 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

Superficial dermatophytoses are among the most common infectious disease. The most commonly used antifungal categories reazoles, polyenes and echinocandins. Due to the limited number of available antifungal drugs, toxicity and the emergence of resistant (intrinsic or acquired) strains, antifungal strategy needs to be developed. Recently the researchers try to find alternative antifungal agents. This review emphasizes the action and resistance mechanisms to antifungal drugs, the search for new agents, drug-resistant genes, and the application of combination therapy and immunomodulators (using cytokines and gamma interferon which can provide novel insights to fighting fungal infections). A comprehensive review study was performed using the keywords including Candida, antifungal drugs and drug resistance in valid medical databases, mainly PubMed. Articles that were most relevant to the purposes of the study were selected and studied. Problems with antifungal resistance and the emergence of resistant strains of fungal has produced an enormous demand for new antifungal agents. The clinical complexity of patients with resistant mycoses prevents an easy approach to the detection, prevention, and management of antifungal drug resistance. Continuing investigation will illustrate the role of susceptibility testing for resistant mycoses and on clinical strategies used to fighting antifungal drug resistance in pathogenic fungi.

**Keywords:** antifungal agents, drug resistance, yeasts

Received: Apr 05, 2020 Accepted: May 09, 2020

Dermatology and Cosmetic 2020; 11 (1): 44-61

**Corresponding Author:**  
Ensieh Lotfali, PhD

Koodakyar Ave., Daneshjoo  
Blvd., Velenjak, Department of Medical  
Parasitology and Mycology, Shahid  
Beheshti University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran  
Email: ensiehlotfali@sbmu.ac.ir

**Conflict of interest:** None to declare