Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 2:09 +0430 on Thursday June 17th 2021

فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی پزشکی
مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال سیزدهم، شماره ۱ صفحه ۳۰ - ۲۴ (بهار ۱۳۸۹)

بررسی اثر مهاری مخلوط کلرید مس و ۸-هیدروکسی کینولین بر رشد ترایکوفایتون وروکوزوم

بهروز نعیمی*[۱]، ساسان رضایی[۲]، فریده زینی[۳]

[۱] گروه قارچ‌شناسی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
[۲] گروه میکروب‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۳] گروه قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه: ترایکوفایتون وروکوزوم یک درماتوفیت حیوان دوست است و باعث ایجاد کچلی در انسان و گاو می‌شود. جهت درمان موفقیت‌آمیز این بیماری‌ها نیازمند شناخت ترکیبات ضدقارچی جدید جهت طراحی داروهای ضدقارچی نوین هستیم.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق از یک سوش استاندارد و دو سوش بومی جدا شده از بیماران مراجعه‌کننده به آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشکدهٔ بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران استفاده شد. تعداد کنیدی‌های مورد استفاده و حداقل غلظت مهارکنندگی به‌دست آمده بر اساس دستورالعمل شمارهٔ M38A کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاهی و بالینی به انجام رسید.

یافته‌ها: در غلظت ۲۵ میکرومولاربرمیلی لیترمخلوط کلرید مس با ۸- هیدروکسی کینولین سوش‌های استاندارد و بومی ترایکوفایتون وروکوزوم قادر به رشد نبودند.

نتیجه‌گیری: مشتقات کینولین‌ها دارای طیف وسیعی از فعالیت بیولوژیکی هستند، با توجه به نتایج به‌دست آمده تصور می‌شود ترکیبات کینولین یک کاندید مناسب برای داروهای ضد قارچی جدید می‌باشند.

واژگان کلیدی: درماتوفیت، ترایکوفایتون وروکوزوم، ضد قارچ، کلرید مس، ۸- هیدروکسی کینولین

دریافت مقاله: ۸۷/۱۱/۲- پذیرش مقاله: ۸۸/۳/۱۰

* بوشهر، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، دانشکده پیراپزشکی

Email :b.naeimi1350@gmail.com

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 2:09 +0430 on Thursday June 17th 2021

مقدمه

درماتوفیتوزیس یا کچلی از شایع ترین بیماری‌های قارچی محسوب می‌شود. درماتوفیت‌ها باعث این بیماری می‌شوند. یکی از این درماتوفیت‌ها، ترایکوفایتون وروکوزوم است که یک درماتوفیت حیوان دوست می‌باشد. این قارچ انتشار جهانی داشته و باعث ایجاد کچلی در گاو می‌شود. تماس مستقیم و غیرمستقیم با این درماتوفیت می‌تواند موجب ضایعات التهابی در سر و صورت و اکتوتریکس در موی انسان شود (۱ و ۲). جهت درمان انواع کچلی‌ها از داروی ضد قارچی گریز و فولوین استفاده می‌شود. در گذشته گمان می‌رفت که همه درماتوفیت‌ها نسبت به گریزوفولوین حساس هستند. لیکن امروزه مقاومت کامل یا مقاومت نسبی برخی از درمافیت‌ها نسبت به گریزوفولوین از مهم‌ترین علل شکست در درمان محسوب می‌شود (۲). بنابراین بایستی ترکیبات ضدقارچی جدیدی جهت طراحی داروهای ضدقارچی کشف شوند.

سیستم‌های حلقوی با هستهٔ مرکزی کینولین، پیشنهاد مناسبی جهت داروهای ضد میکروبی و بالطبع داروهای ضدقارچی هستند. اثر بعضی مشتقات کینولین علیه اپیدر موفیتون فلوکوزوم، ترایکوفایتون روبروم و میکروسپوروم جیپسئوم بررسی شده‌اند و مشخص شده است، که این ترکیبات به‌عنوان عوامل ضد قارچی قابل استفاده هستند (۳). در این تحقیق اثر مخلوط یک یون فلزی -کلرید مس- و ۸-هیدروکسی‌کینولین بر رشد درماتوفیت ترایکوفایتون وروکوزوم بررسی شده است.

مواد و روش‌کار

در تهیهٔ مخلوط کلرید مس و ۸- هیدروکسی کینولین جهت تهیه مخلوط کلرید مس و ۸-هیدروکسی‌کینولین، ۲ روش می‌توان به‌کار برد. در روش اول می‌توان محلول کلرید مس دو ظرفیتی را قطره قطره به محلول الکلی ترکیب ۸-هیدروکسی‌کینولین همی سولفات اضافه کرد.

در روش دوم می‌توان مخلوط کلریدمس دوظرفیتی و ۸-هیدروکسی‌کینولین تهیه کرد. در این تحقیق از این روش استفاده شد. برای تهیه این مخلوط محلول‌های۱۰۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر از کلریدمس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی کینولین در DMSO[1] یا DMF[2] تهیه شدند. حجم‌های برابر از محلول‌های ۱۰۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر از کلرید مس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی کینولین به هم افزوده شدند و به این طریق محلول ۵۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر مخلوط کلریدمس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی‌کینولین به‌دست آمد. به این روش رقت‌های گوناگون ترکیب فوق حتی در حد میکرومولار تهیه گردیدند. محلول‌های ۱۰۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر کلرید مس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی‌کینولین به‌عنوان ذخیره در فریزر نگهداری شدند و جهت تهیه رقت‌های مختلف ازاین دو ذخیره استفاده گردید.

تهیه سوسپانسیون قارچی

الف) سوش قارچ

در این تحقیق از سوش استاندارد ترایکوفایتون وروکوزوم با کد PTCC:5056 و نیز ۲ سوش جدا شده از بیماران مراجعه‌کننده به آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران به شماره

[1] Dimethyl Sulfoxide
[2] Dimethyl Formamide

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 2:09 +0430 on Thursday June 17th 2021

دفتر ۱۰۰۵ و ۱۱۰۹ مورد استفاده قرار گرفتند.

ب) محیط کشت

تست‌ها در محیط سابورو گلوکزبراث ۲ درصد حاوی کلرامفنیکل انجام شدند.

ج) تهیه ذخیره سوسپانسیون

- در ابتدا قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم در لوله‌های محیط کشت سابورو مالت آگار ۴ درصد کشت داده شد.
- سپس ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر استریل به هر کدام از لوله‌ها اضافه شد و به کمک یک سواپ استریل خیس سطح کلنی‌های قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم تراشیده شدند تا محلولی حاوی کنیدی و هایف تهیه شود.
- پس از آن به کمک پیپت استریل، محلول‌های حاوی کنیدی و قطعات هایف قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم جمع‌آوری شد و به لوله‌های استریل منتقل شدند.
- جهت ته نشین شدن ذرات سنگین، لوله‌های حاوی سوسپانسیون قارچی به‌مدت ۲۰ دقیقه درحرارت آزمایشگاه نگهداری شدند.
- سپس به کمک پیپت استریل محلول فوقانی سوسپانسیون جمع‌آوری و در لوله‌های استریل نگهداری شدند.
- در آخر توسط لام نئوبار تعداد کنیدی‌های قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم شمارش شدند، تعداد کنیدی‌های قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم $۱/۹×۱۰^{۵}$ بود (۴).

نحوه آزمایش

الف) مرحله اول

پس از تهیه سوسپانسیون حاوی کنیدی قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم، درابتدا رقت‌های ۶۰۰-۱۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر مخلوط کلرید مس و ۸-هیدروکسی‌کینولین تهیه شد. در پلیت‌های ۲۴ خانه‌ای درردیف اول یا ردیف A در هر چاهک ۲ میلی‌لیتر محیط کشت سابورو گلوکزبراث ۲ درصد حاوی کلرامفنیکل اضافه شد. بعد از آن ۵۰۰ میکرولیتر از رقت‌های ۶۰۰-۱۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر مخلوط کلرید مس و ۸- هیدروکسی‌کینولین به چاهک‌ها افزوده شد. به نحوی که درچاهک اول یا خانه شماره یک ۶۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر، درچاهک دوم یا در خانه شماره دو ۵۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر و درنهایت در چاهک آخر ردیف اول؛ یعنی، خانه شماره شش که غلظت مخلوط کلرید مس و ۸-هیدروکسی‌کینولین در آن ۱۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر بود. درمرحله بعد به هر چاهک حاوی محیط کشت و مخلوط کلرید مس و ۸-هیدروکسی‌کینولین ۵۰۰ میکرولیتر، سوسپانسیون قارچی حاوی کنیدی‌های قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم در ردیف دوم؛ یعنی، ردیف B چاهک اول یا خانه شماره یک به‌عنوان کنترل مثبت درنظرگرفته شد. این چاهک حاوی محیط کشت و ۵۰۰ میکرولیتر سوسپانسیون قارچی بود. چاهک دوم یا خانه شماره دو در این ردیف به‌عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد. این چاهک فقط حاوی محیط کشت تنها بود. چاهک سوم یا خانه شماره سه نیز کنترل منفی بود؛ ولی در این چاهک علاوه بر محیط کشت ۵۰۰ میکرولیتر از کمترین رقت ترکیب؛ یعنی ۱۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر اضافه شد. جهت تأیید جواب‌های به‌دست آمده هم زمان ردیف‌های سوم وچهارم؛ یعنی ردیف‌های C و D به‌ترتیب معادل ردیف‌های اول و دوم مورد استفاده قرار گرفتند. پلیت مربوط به قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. کشت هاروزانه مورد بازدید قرار گرفتند. با مشاهدهٔ رشد در چاهک کنترل مثبت و عدم رشد در چاهک‌های کنترل منفی، نتایج چاهک‌های حاوی رقت‌های مختلف ترکیب کلریدمس

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 2:09 +0430 on Thursday June 17th 2021

و ۸-هیدروکسی‌کینولین و سوسپانسیون قارچی خوانده شدند. پس ازاتمام دوره رشد، جهت تأیید جواب‌های به‌دست آمده کشت‌ها دوبار دیگر تکرار شدند.

ب) مرحله دوم

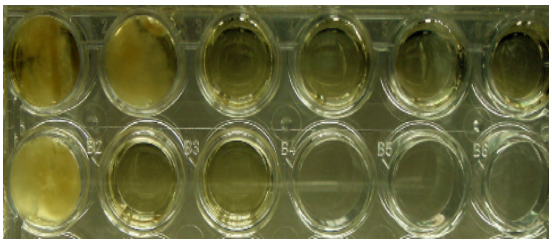
در این مرحله از رقت‌های ۵۰، ۶۰، ۷۰، ۸۰، ۹۰ و ۱۰۰ استفاده شد. مانند مرحله قبل، ردیف A جهت تعیین حساسیت قارچ و ردیف B به‌عنوان کنترل مثبت وکنترل‌های منفی استفاده شدند. ردیف‌های C و D نیز برای تأیید جواب مورد بهره‌برداری قرار گرفتند. برای تأیید جواب‌های به‌دست آمده، آزمایش‌ها دوبار دیگر انجام شدند.

ج) مرحله سوم

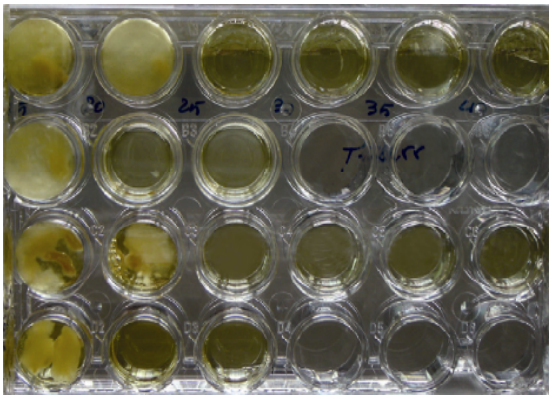
دراین مرحله از رقت‌های ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ میکرومولار در میلی‌لیتر به همان روش قبل استفاده شد و در نهایت غلظت تأثیرگذار در مهار رشد قارچ به‌دست آمد. بر اساس دستورالعمل شماره M38A کمیتهٔ ملی استانداردهای آزمایشگاهی وبالینی[3]، حداقل غلظتی از ترکیب ضد قارچی که قادر به مهار رشد ارگانیسم بوده و این قدرت مهارکنندگی از طریق مشاهده کردن اثبات شود، به‌عنوان حداقل غلظت مهارکنندگی یا MIC شناخته شدند (۵).

یافته‌ها

مخلوط کلرید مس با ۸-هیدروکسی‌کینولین در غلظت‌های مختلف بر قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم اثرداده شد. در این آزمون جهت تأیید آزمایش حساسیت دارویی به‌طور همزمان از محیط کشت حاوی قارچ وعاری از دارو به‌عنوان کنترل مثبت و محیط کشت عاری ازقارچ و دارو به‌عنوان کنترل منفی استفاده شد. در مرحله اول انجام آزمایش، به‌دلیل عدم رشد قارچ در چاهک‌های حاوی مخلوط کلرید مس و ۸-هیدروکسی‌کینولین با رقت‌های ۶۰۰-۱۰۰ میکرومولار در میلی‌لیتر، رقت‌های به کار رفته کاهش یافت و مرحله دوم آزمایش با رقت‌های ۱۰۰-۵۰ صورت گرفت. در مرحله دوم نیز ترایکوفایتون وروکوزوم در چاهک دارای رقت ۵۰ میکرومولار در میلی‌لیتر مخلوط کلرید مس و ۸-هیدروکسی کینولین و چاهک‌های کنترل منفی رشد نکردند و در چاهک کنترل مثبت رشد کرد. بنابراین مجدداً رقت‌های مخلوط کلرید مس و ۸-هیدروکسی‌کینولین کاهش یافتند. در مرحله سوم که از غلظت‌های ۵۰-۵ میکرومولار بر لیتر استفاده شد، مخلوط با غلظت ۲۵ میکرومولار بر میلی‌لیتر به‌عنوان حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) که قادر به مهار رشد سوش‌های استاندارد و بومی ترایکوفایتون وروکوزوم بررسی شده می‌باشد، شناخته شد (شکل ۱) (الف و ب).



شکل (۱- الف): اثر مخلوط کلرید مس و ۸- هیدروکسی کینولین برترایکوفایتون وروکوزوم در غلظتهای مختلف
ردیف بالا (ازچپ به راست): ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۵ و ۴۰ میکرومولار بر میلی‌لیتر.
ردیف پایین (ازچپ به راست): کنترل مثبت، کنترل منفی و کنترل منفی بادارو



شکل(۱-ب): اثر مخلوط کلرید مس و ۸- هیدروکسی کینولین بر سوش‌های محلی ترایکوفایتون وروکوزوم در غلظت های مختلف
ردیف‌های اول و دوم سوش شماره ۱۰۰۵ و ردیف‌های سوم و چهارم سوش شماره ۱۱۰۹ (واحد غلظت دارو میکرو مول در میلی‌لیتر است).

[3] National Committee for Clinical and Laboratory Standards(NCCLS) In Method M-38A

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 2:09 +0430 on Thursday June 17th 2021

بحث

بیماری‌های قارچی پوستی جزء شایع‌ترین بیماری‌های قارچی محسوب می‌شوند. درماتوفیت‌های متعددی عامل این بیماری هستند که می‌توان از ترایکوفایتون روبروم و ترایکوفایتون وروکوزوم نام برد. ترایکوفایتون روبروم یک درماتوفیت انسان دوست است (۶) و از شایع‌ترین درماتوفیت‌هایی است که باعث انواع کچلی‌ها به‌خصوص کچلی دست، پا و کشاله ران می‌شود (۷ و ۸). ترایکوفایتون وروکوزوم یک درماتوفیت حیوان دوست است که در انسان و حیوانات ضایعات شدید پوستی ایجاد می‌کند (۹). این درماتوفیت یکی ازمعضلات بهداشتی در انسان و بهداشتی-اقتصادی در حیوان‌ها است و زیان‌های اقتصادی مهمی درصنعت دامپروری ایجاد می‌کند (۱۰ و ۱۱).

قارچ‌ها علاوه بر بیماری‌های پوست، موجب بیماری در سایر اعضاء نیز می‌شوند که گاهی تهدیدکنندهٔ حیات می‌باشد. عفونت‌های قارچی یک عامل مهم بیماری و مرگ در بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی در ۲ دهه أخیر می‌باشند. تأثیر محدود و سمیت بالای داروهای ضدقارچی موجود، نیاز ما را جهت ترکیبات ضدقارچی جدید برای جایگزینی داروهای موجود نمایان می‌کند (۱۲). نکتهٔ مهم در مورد ترکیبات ضدقارچی جدید این است که آن‌ها نه تنها بایستی از رشد نژادهای استاندارد جلوگیری کنند، بلکه بایستی قادر به مهار رشد ایزوله‌های جدا شده از نمونه‌های بالینی بیماران مبتلا به عفونت‌های قارچی نیز باشند (۱۳).

فرآیند تولید و پیشرفت داروهای ضدقارچی آهسته و کند پیش می‌رود، بنابراین تنوع این داروها بسیار کم است. این نقیصه دلایل متعددی دارد از جمله این‌که قارچ‌ها یوکاریوت هستند و شباهت زیادی به سلول‌های انسان و حیوان دارند و شیوع بیماری‌های قارچی کمتر از بیماری‌های باکتریایی و پیش‌آگهی آن‌ها بهتر از بیماری‌های باکتریایی است (۱).

کینولین‌ها و مشتقات آن‌ها طیف وسیعی از فعالیت بیولوژیکی مثل فعالیت ضد انگلی (۱۴)، ضد باکتریایی (۱۵)، ضد اکتینومایستی (۱۶) و ضد التهابی (۱۷) را از خود نشان می‌دهند. خصوصیات ضد قارچی برای ۸-هیدروکسی کینولین و مشتقات آن (۱۸) نیز گزارش شده است. با توجه به مطالب فوق به‌دلیل وجود طیف وسیع فعالیت بیولوژیکی، تصور می‌شود ترکیبات کینولین یک کاندید مناسب جهت تحقیق داروهای ضد قارچی جدید باشند.

مطالعات أخیرنشان داده است، برخی ترکیبات کینولین مثل مشتقات کلر و برم قادر به مهار بعضی از ساپروفیت‌ها مثل آسپرژیلوس هستند (۱۹). البته بر اساس محل قرار گرفتن مشتقات در حلقه کینولین توانایی ضدقارچی آن تغییر می‌کند (۲۰ و ۲۱). در ضمن بعضی از مشتقات کینولین، قدرت هم‌افزایی دارند (۲۲). با این وجود در ایران برخی از مشتقات کینولین سنتز شده واثرات ضدقارچی آن‌ها بررسی گردیده و متوجه شده‌اند که این ترکیبات اثر ضد قارچی ندارند (۲۳). در بررسی حاضر مشخص شد که مخلوط کلرید مس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی کینولین قادر به مهار رشد درماتوفیت ترایکوفایتون وروکوزوم است. این مخلوط در غلظت ۲۵ میکرومولار در میلی‌لیتر بر قارچ ترایکوفایتون وروکوزوم اثر گذاشته و از رشد آن‌ها جلوگیری می‌کند.

از آنجایی‌که این مخلوط یک ماده استاندارد شده نیست؛ بنابراین تنها در مورد تعداد میکروکونیدی‌های قارچ از استانداردهای موجود استفاده شد. تحقیقات متعددی در مورد اثرات ضد قارچی داروهای تجاری علیه ترایکوفایتون روبروم و درماتوفیت‌های دیگر به

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 2:09 +0430 on Thursday June 17th 2021

انجام رسیده است و در این آزمایش‌ها تعداد کنیدی‌های این قارچ استاندارد شده و مورد تأیید NCCLS است؛ ولی در مورد ترایکوفایتون وروکوزوم، مشکل استاندارد شدن تعداد کنیدی‌ها هنوز مسأله‌ساز است. در طی بررسی متون موجود به یک مقالهٔ مورد تأیید NCCLS دسترسی یافتیم و از استاندارد تعداد کنیدی ترایکوفایتون وروکوزوم در آن مقاله استفاده شد (۴).

ترکیباتی که به‌عنوان عوامل ضدقارچی مورد استفاده قرار می‌گیرند، علاوه بر توانایی ضدقارچی بایستی برای استفاده در انسان و حیوانات، ایمن و بی‌خطر باشند. جهت تعیین ایمن بودن عوامل ضدمیکروبی در مرحله اول می‌توان از محیط‌های کشت سلولی و در پی آن از مدل‌های حیوان آزمایشگاهی استفاده نمود. استفاده از غلظت‌های ضدقارچی مخلوط کلرید مس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی‌کینولین بر محیط کشت سلولی و حیوان آزمایشگاهی و بررسی اثرات آن بر این سلول‌ها و مدل‌ها این امکان را مهیا می‌سازد تا تصمیمی صحیح در مورد این مخلوط گرفته شود.

مهیا شدن شرایط برای نفوذ بهتر این مخلوط به درون سلول قارچی می‌تواند کمک کننده تأثیرگذاری بهتر آن باشد. به‌نظر می‌رسد در صورت استفاده هم زمان این مخلوط با داروهای ضدقارچی موجود که بر غشای سیتوپلاسمی قارچ اثر می‌گذارند، می‌توان غلظت مؤثر مخلوط را پایین آورده و سرعت تأثیر این مخلوط ضد قارچی را افزایش داد.

کچلی‌ها از شایع‌ترین بیماری‌های قارچی هستند (۱)؛ اما بعضی از بیماری‌های قارچی هستند که به‌شدت تهدید کننده زندگی محسوب می‌شوند. با پیشرفت علوم پزشکی در تشخیص و درمان بیماری‌های عصر جدید، شیوع بیماری‌های قارچی خطرناک به‌ویژه بیماری‌های قارچی فرصت‌طلب مثل کاندیدیازیس، کریپتوکوکوزیس، آسپرژیلوزیس، زیگومایکوزیس و سایر بیماری‌های قارچی نیز افزایش یافته‌اند (۲). با توجه به این موارد و این که داروهای ضدقارچی موجود محدود بوده؛ بنابراین احساس می‌شود به پروتکل‌های جدید ضدقارچی جهت پیش‌گیری و درمان این بیماری‌ها در انسان و حیوان‌ها نیاز است. هر چند فعالیت ضد درماتوفیتی مخلوط کلرید مس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی کینولین علیه ترایکوفایتون وروکوزوم نشان داده شد؛ اما بررسی توانمندی این ترکیب از نظر مقایسهٔ اثر کلرید مس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی کینولین با داروهای ضدقارچی موجود، بررسی ایمن بودن مخلوط کلرید مس دو ظرفیتی و ۸-هیدروکسی کینولین بر کشت سلولی و حیوان‌های آزمایشگاهی، بررسی خواص سینرژیسم این مخلوط با داروهای ضد قارچی دیگر، بررسی اثر این مخلوط بر سایر قارچ‌ها در مطالعات آینده مفید می‌باشد.

References:

1.Zeini F, Mehbod ASA, Emami M. Comprehensive medical mycology (Persian). 3rd ed. Tehran: university of Tehran press 2009, 111-190.
2.Shadzi S. Medical mycology. 9th ed. Isfahan: university of isfahan press 2006,93-149. (Persian).
3.Bahal SM, Khorana ML. Studies on quinoline derivatives as anti-infective agents II. J Pharm Sci 1961; 50(2):131-3.
4.Kane J, Smitka C. Early detection and identification of Trichophyton verrucosum. J Clin Microbiol 1978; 8(6):740-7.
5.National Committee for Clinical and Laboratory Standards(NCCLS) In Method M-38A, 2nd ed,Wayne Ed.; NCCLS: Pennsylvania, 2002, Vol. 22, no. 16, pp 1–26.
6.Yang J, Chen L, Wang L, et al. TrED: the Trichophyton rubrum expression database. BMC Genomics 2007;8: 250.

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 2:09 +0430 on Thursday June 17th 2021

7.Young CN. Range of variation among isolates of Trichophyton rubrum. Med mycol 1992;l0:164-70.
8.Yu L, Zhang W, Wang L, et al. Transcriptional profiles of the response to ketoconazole and amphotericin B in Trichophyton rubrum. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(1):144–53.
9.Havlickova B, Czaika VA,Friedrish M. Epidemiology tends in skin mycosis worldwide. Mycoses 2008;4:2-15.
10.Fadlelmula A, Mackenzie DWR. Non-specific immune responses elicited by phagocytes on the dermatophyte: Trichophyton verrucosum. Scientific journal of king faisal university 2002; 3(1):72-92.
11.Aste N, Pau M, Aste N. Tinea manuum bullosa. Mycoses 2005;48: 80–1.
12.Patterson T. Advances and challenges in management of invasive mycoses. Lancet 2005; 366(9490):1013-25.
13.Ablordeppey SY, Fan P, Ablordeppey JH, et al. Systemic antifungal agents against AIDS-related opportunistic infections: current status and emerging drugs in development. Curr Med Chem 1999;6(12):1151-95.
14.Blackie MA, Beagley P, Croft SL, et al. Metallocene-based antimalarials: an exploration into the influence of the ferrocenyl moiety on in vitro antimalarial activity in chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of Plasmodium falciparum. Bioorg Med Chem 2007;15(20): 6510-6.
15.Metwally KA, Abdel-Aziz LM, Lashine EM, et al. Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents. Bioorg Med Chem 2006;14(22):675- 82.
16.Vangapandu S, Jain M, Jain R, et al. Ring-substituted quinolines as potential anti-tuberculosis agents Bioorg Med Chem 2004; 12(10):2501-8
17.Chen Y, Zhao Y, Lu C, et al. Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives. Part 4. Bioorg Med Chem 2006;14(13):4373-78.
18.Musiol R, Jampilek J, Buchta V, et al. Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. Bioorg Med Chem 2006;14(10):3592-8.
19.Gershon H, Clarke DD, Gershon M. Evidence of steric factors in the fungitoxic mechanisms of 8-quinolinol and its 5-halogenated and 7-halogenated analogues. J Pharm Sci 1991;80:542–4.
20.Gershon H, Clarke DD, Gershon M. Preparation and fungitoxicity of some dichloro-8-quinolinols. Monatsh Chem 1999; 130:653–9.
21.Gershon H, Gershon M. Intramolecular synergism, an explanation for the enhanced toxicity of halo-8-quinolinols. Monatsh Chem 1995;126:1303–9.
22.Gershon H, Gershon1 M, Clarke DD. Antifungal activity of substituted 8-quinolinol-5- and 7-sulfonic acids: a mechanism of action is suggested based on intramolecular synergism. Mycopathologia 2001;155:213–217.
23.Abdollahnejad K. Synthesis of 4-carboxamide quinoline derivatives and study of antimicrobial and antifungal activities. Thesis of Ph.D. Tehran University of medical science, school of pharmacy, 1991. (Persian)