

Trichophyton indotineae: An Emerging Fungal Pathogen with High Terbinafine Resistance

Bahareh Arghavan^{1,2}Vahid Oladza³Javad Javidnia⁴

¹Assistant Professor of Medical Mycology, Department of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Golestan University of Medical Sciences, Golestan, Iran

²Assistant Professor of Medical Mycology, Department of Laboratory Sciences, School of Medicine, Abadan University of Medical Sciences, Abadan, Iran

³ PhD student in Mycology, Faculty of Medical Sciences, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

⁴ PhD in Medical Mycology, Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandran, Sari, Iran

(Received November 27, 2023; Accepted November 19, 2023)

Abstract

Trichophyton indotineae, formerly known as *Trichophyton mentagrophytes* genotype VIII, is a recently emerged and highly contagious dermatophyte species that causes chronic or recurrent superficial infections of the skin, hair, and nails. *Trichophyton indotineae* infections are highly transmissible and characterized by inflammatory, pruritic, and extensive lesions on the body and difficult to treat. It is worth noting that the most strains of *T. indotineae* have high resistance to terbinafine which is attributed to single-point mutation alterations in the *squalene epoxidase* gene. Instances of *T. indotineae* infections have been reported in various geographical regions across the world.

The identification of species and the determination of antifungal susceptibility tests are essential components of infection control, yet these diagnostic methods are still problematic. In chronic dermatophytosis caused by *T. indotineae*, systemic treatment is usually required, and itraconazole is often prescribed in case of resistance to terbinafine. The use of relatively new antifungal agents, such as voriconazole and luliconazole, as well as combination therapy, could be used for *T. indotineae* infections. This comprehensive review attempts to provide an overview of *T. indotineae*, including its global distribution, taxonomy, clinical manifestations, antifungal resistance mechanisms, therapeutic interventions, and diagnosis complications. By shedding light on the characteristics of this emerging fungus, the present review contributes to a broader understanding of *T. indotineae* infection and the development of more effective management strategies.

Keywords: *trichophyton indotineae*, dermatophytosis, *trichophyton mentagrophytes* complex, antifungal resistance, terbinafine resistance

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 2): 429-443 (Persian).

Corresponding Author: Javad Javidnia - Invasive Fungi Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Mazandran, Sari, Iran. (E-mail: javidniaj@gmail.com)

ترایکوفایتون ایندوتینه آ: پاتوژن قارچی نو ظهور با مقاومت بالا به تربینافین

بهاره ارغوان^۱

وحید اولادزاد^۳

جواد جاویدنیا^۴

چکیده

ترایکوفایتون ایندوتینه آ، که قبلاً به عنوان ژنوتیپ هشت ترایکوفایتون متاگروفا تیس شناخته می شد، یک گونه جدید و بسیار مسری از درماتوفیت هاست که باعث عفونت های سطحی مزمن یا عود کننده پوست، مو و ناخن می شود. عفونت های ناشی از ترایکوفایتون ایندوتینه آ به شدت قابل انتقال و با ضایعات التهابی، خارش دار و گسترده در بدن مشخص می شوند و درمان آن ها نیز دشوار است. قابل ذکر است که اکثر سویه های ترایکوفایتون ایندوتینه آ مقاومت بالایی به تربینافین دارند که به تغییرات جهش تک نقطه ای در ژن اسکوالن اپوکسیداز نسبت داده می شود. مواردی از عفونت ترایکوفایتون ایندوتینه آ در مناطق جغرافیایی مختلف دنیا گزارش شده است. شناسایی گونه و تعیین تست های حساسیت ضدقارچی، مهم ترین اقدامات کنترل عفونت هستند. اما روش های تشخیصی هنوز هم چالش برانگیز هستند. در درماتوفیتوزیس مزمن ناشی از ترایکوفایتون ایندوتینه آ درمان سیستمیک معمولاً مورد نیاز است و ایتراکونازول اغلب در صورت مقاومت به تربینافین تجویز می شود. استفاده از عوامل ضد قارچی نسبتاً جدید مانند وریکونازول و لولیکونازول و هم چنین درمان ترکیبی می تواند برای عفونت ناشی از ترایکوفایتون ایندوتینه آ استفاده گردد. این مرور جامع تلاش می کند تا یک بررسی اجمالی در مورد ترایکوفایتون ایندوتینه آ از جمله انتشار جهانی، تاکسونومی، تظاهرات بالینی، مکانیسم های مقاومت ضد قارچی، مداخلات درمانی و عوارض تشخیصی ارائه دهد. با روشن کردن ویژگی های این قارچ نو ظهور، این مرور به درک وسیع تری از عفونت ترایکوفایتون ایندوتینه آ و توسعه راهکارهای مدیریتی مؤثر کمک می نماید.

واژه های کلیدی: ترایکوفایتون ایندوتینه آ، درماتوفیتوزیس، کمپلکس ترایکوفایتون متاگروفا تیس، مقاومت ضدقارچی، مقاومت به تربینافین

مقدمه

عفونت های قارچی سطحی پوست، مو و ناخن از شایع ترین بیماری های عفونی در مراجعه کنندگان به درمانگاه های پوست می باشند و حدود ۲۰ تا ۲۵ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می دهند (۱). در

مؤلف مسئول: جواد جاویدنیا - ساری: ۱۷ کیلومتری جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، مرکز تحقیقات قارچ های نهاجمی E-mail: javidniaj@gmail.com

۱. استادیار گروه قارچ شناسی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گلستان، ایران

۲. استادیار قارچ شناسی پزشکی، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران

۳. دانشجوی دکترا، گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، واحد تکاب، دانشگاه آزاد اسلامی، تکاب، ایران

۴. دکتری تخصصی قارچ شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات قارچ های نهاجمی، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۸/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۸/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۸/۲۸

سال‌های اخیر، گسترش عفونت‌های درماتوفیتی مزمن و عودکننده به‌طور چشمگیری گزارش شده است که این امر به‌طور قابل توجهی نگران‌کننده می‌باشد.

اگرچه تعریف استاندارد برای واژه‌ی "درماتوفیتوزیس مزمن" وجود ندارد، اما به‌طور کلی این عبارت به بیمارانی اشاره دارد که با وجود دریافت درمان ضدقارچی، بیش از ۶ ماه تا یک سال از عفونت درماتوفیتی رنج برده‌اند. درماتوفیتوزیس عودکننده، به ابتلا مجدد به عفونت درماتوفیتی در عرض چند هفته، پس از اتمام درمان اشاره دارد. درماتوفیتوزیس مزمن منجر به ایجاد مشکلات قابل توجهی در زمینه‌های اجتماعی، اقتصادی و عاطفی برای افراد بیمار می‌گردد (۳،۲). عفونت‌های درماتوفیتی به ویژه در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری مانند جنوب هند به علت بالا بودن میزان دما و رطوبت در بیش تر فصول سال رایج است که این عوامل منجر به افزایش میزان بروز عفونت‌های قارچی می‌گردد (۴). عفونت‌های درماتوفیتی عموماً به عنوان یک مشکل بهداشتی نسبتاً کم‌اهمیت در نظر گرفته می‌شود، زیرا طیف گسترده‌ای از داروهای ضدقارچی موثر برای درمان این عفونت‌ها در دسترس می‌باشند. با این حال در سال‌های اخیر، گزارش‌هایی مبنی بر شیوع عفونت‌های درماتوفیتی ناشی از گونه‌ای خاص که دارای شدت بالا و حساسیت کم نسبت به داروهای ضد قارچی است در جنوب آسیا افزایش یافته است (۵). مقاومت دارویی در این گونه ممکن است یکی از عوامل افزایش شیوع عفونت‌های ناشی از این درماتوفیت در شبه قاره هند باشد. در حال حاضر عفونت‌های ناشی از این گونه‌های مقاوم بعنوان یک چالش برای متخصصان پوست در هند به حساب می‌آید و هم‌چنین این عفونت‌های درماتوفیتی در حال گسترش به قاره‌های دیگر می‌باشد (۹-۶). *ترایکوفایتون متاگروفایتیس* و *ترایکوفایتون اینتردیجیتال* به عنوان یکی از شایع‌ترین گونه‌های مقاوم به درمان در عفونت‌های درماتوفیتی تا به امروز گزارش شده‌اند (۱۰، ۱۱). براساس ویژگی‌های

ذکر شده و نتایج حاصل از آنالیز مولکولی، *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* در سال ۲۰۲۰ به عنوان یک گونه جدید برای این سویه‌ها پیشنهاد گردید (۱۲). درماتوفیتوزیس ایجاد شده توسط این گونه *ترایکوفایتون*، چالش‌های بسیاری به همراه دارد که نمایانگر یک مسأله مهم در حوزه بهداشت عمومی به دلیل وضعیت کنترل نشده بیماری در هند و خطر گسترش آن به سطح جهانی است. از یک سو، بدلیل مشکلات تشخیص *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* از *ترایکوفایتون اینتردیجیتال* و *ترایکوفایتون متاگروفایتیس* و از سوی دیگر وجود مقاومت نسبت به داروهای ضدقارچی، تشخیص بیماری ناشی از این قارچ را با چالش مواجه کرده است. علاوه بر این، بهترین رویکرد درمانی برای عفونت‌های ناشی از *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* هنوز گزارش نشده است (۹، ۱۳). در نتیجه با توجه به موارد ذکر شده، تاکسونومی و درمان بیماری ناشی از *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است. هدف از مطالعه حاضر، مروری بر اپیدمیولوژی، تظاهرات بالینی، مقاومت به داروهای ضدقارچی، تاکسونومی، پیشگیری و درمان بیماری ناشی از این قارچ نوظهور می‌باشد. این مقاله یک مطالعه مروری است که برای انجام آن، مطالب علمی مرتبط با موضوع با جستجوی کلید واژه‌های *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* و ژنوتیپ هشت *ترایکوفایتون متاگروفایتیس* در بانکهای اطلاعاتی الکترونیکی مشتمل بر Scopus، PubMed، Web of science و ScienceDirect تا ۲۰۲۳ جمع‌آوری و مورد مطالعه قرار گرفت.

اپیدمیولوژی ترایکوفایتون ایندوتینه آ

اپیدمیولوژی ترایکوفایتون ایندوتینه آ در کشور هند شناخت *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* به عنوان یک گونه بسیار شایع در هند از سال ۲۰۱۶، به دنبال گزارش‌های هشدار دهنده توسط متخصصین پوست این کشور در مورد ظهور درماتوفیتوزیس مزمن و مقاوم آغاز شد. دوگرا و همکاران در سال ۲۰۱۶، تخمین زدند که شیوع

درماتوفیتوزیس در طی ۴ سال گذشته در هند در حال افزایش بوده است (۲). اولین توالی نوکلئوتیدی مربوط به *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* که در بانک ژنی ثبت شده است مربوط به یک سویه جدا شده نمونه پوست انسان در سال ۲۰۰۴ به کشور هند باز می گردد. این توالی ژنی نشان داد که این پاتوژن، برای بیش تر از ۱۰ سال و از زمانی که اولین مقالات در رابطه با این موضوع منتشر شده بود، در کشور هند وجود داشته است (۱۴-۱۱). با توجه به مطالعات اندک انجام شده بین سال های ۲۰۱۷ و ۲۰۱۹، *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* به نظر می رسد که شایع ترین گونه درماتوفیتی قبل از *ترایکوفایتون روبروم* در تمام مناطق شبه قاره هند بوده باشد (۱۴). براساس بررسی های اپیدمیولوژی در هند که از سال ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۸ در مناطق مختلف از این کشور انجام گردید، یک تغییر تدریجی در فراوانی نسبی گونه های *ترایکوفایتون روبروم* و کمپلکس *ترایکوفایتون متاگروفایتیس* مشاهده شده است (۹). فراوانی مقاومت به تربینافین در ایزوله *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* تقریباً ۷۰ درصد در سطح کشور هند و در حدود ۱۶ درصد در جنوب این کشور می باشد، در مقایسه با میزان مقاومت نسبت به تربینافین در *ترایکوفایتون روبروم* که حدود ۴۴ درصد گزارش شده است (۹، ۱۵).

اصطلاح اندمیک به فراوانی برای توصیف وضعیت درماتوفیتوزیس ناشی از *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* در هند به کار رفته است که نشان می دهد این بیماری به طور مستمر و در سطح گسترده در این کشور وجود دارد. اما تاکنون تحقیقات کافی در مورد تاریخچه و سیر تکاملی این عفونت ها در طول زمان انجام نشده است. در مطالعه ای که بین سال های ۲۰۱۷ و ۲۰۱۸ در ۱۳ بیمارستان در هندوستان انجام گردید، درماتوفیتوزیس عودکننده یا مزمن تقریباً در ۵ درصد از بیماران سرپایی مراجعه کننده مشاهده شد (۱۶). استفاده از داروهای بدون نسخه شامل مصرف آنتی بیوتیک ها، داروهای ضد قارچی و کورتیکواستروئیدها به عنوان یک عامل مهم در افزایش تعداد موارد مقاوم علیه داروهای ضد قارچی مطرح

است. سایر فاکتورهای بالقوه برای ایجاد عفونت *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* شامل عدم رعایت بهداشت، ازدحام بیش از حد جمعیت، کار در محیط گرم و مرطوب، پوشیدن لباس های با الیاف مصنوعی و تنگ می باشند (۱۶، ۱۷). بیماری های زمینه ای مانند سرکوب سیستم ایمنی و دیابت در تعداد کمی از موارد مشاهده شده، اما به نظر نمی رسد که این بیماری های زمینه ای عوامل خطری برای عفونت *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* باشند (۱۳، ۱۴).

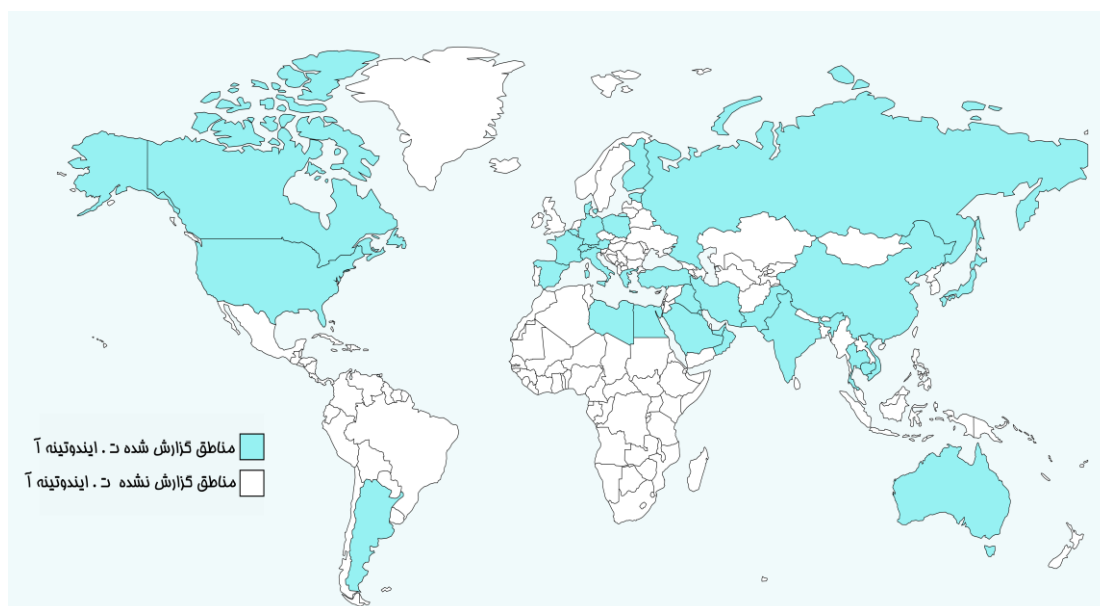
اپیدمیولوژی ترایکوفایتون ایندوتینه آ در جهان
موارد عفونت *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* در خارج از کشور هند، به ویژه در ایران به شکل اندمیک گزارش شده است (۱۸-۲۳). چندین مطالعه از مناطق مختلف کشور هند، توالی های ژنی نواحی فاصله ساز رونویسی شونده داخلی (ITS) را با شباهت ۱۰۰ درصد برای *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* گزارش نموده اند (۱۹، ۲۳، ۲۴)، به طوری که اولین موارد را بین سال ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۰ تشخیص داده اند (۲۵). فهرست کنونی کشورهایی که موارد گزارش شده از عفونت *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* در آنها مشاهده شده، در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است.

مواردی از عفونت ناشی از این قارچ، در کشورهای آرژانتین (۲۶)، آمریکا (۲۷، ۲۸)، سوئد (۲۹)، اسپانیا (۳۰)، ایتالیا (۳۱)، ترکیه (۳۲)، بلژیک (۳۳)، کانادا (۳۴)، دانمارک (۳۵)، استونی (۳۶)، فنلاند (۳۷)، فرانسه (۴۰-۳۸)، آلمان (۴۴-۴۱)، یونان (۴۵)، ژاپن (۱۲)، چین (۴۶)، ویتنام (۴۷) و سوئیس (۴۸) گزارش شده اند. اکثر موارد شناسایی شده در این کشورها بعد از سال ۲۰۱۹ تشخیص داده شده اند، اما توالی ژنی آن، که بر روی سویه های جمع آوری شده قبلی انجام شده است، بروز موارد را در اوایل سال ۲۰۱۱ در آلمان تأیید کرده است (۴۳). در این کشور، موارد بیماری در سراسر کشور، در مناطق روستایی شناسایی شدند که اکثر موارد در مهاجرانی که از کشورهای آسیایی وارد این کشور شده بودند گزارش شده است (۴۲، ۴۳). اطلاعات در دسترس نشان داد که بیماران نه تنها از هند

کشور کانادا اشاره کرده‌اند که این موضوع سبب ابهام در رابطه با منع آلودگی گردید (۳۴). به‌طور ویژه، مهاجران یا اردوگاه‌های پناهندگان به دلیل ازدحام جمعیت، بی‌بندوباری و فقدان بهداشت می‌توانند کانون‌های انتقال بیماری در خارج از مناطق اندمیک باشند (۴۵،۳۸).

اپیدمیولوژی ترایکوفایتون/ایندوتینه آ در حیوانات
علاوه بر موارد انسانی، حیوانات نیز می‌توانند توسط ترایکوفایتون/ایندوتینه آ آلوده گردند و نقش مخازن این گونه درماتوفیتی را در گسترش آن ایفا نمایند. شش توالی نوکلئوتیدی با شباهت ۱۰۰ درصد با ترایکوفایتون/ایندوتینه آ در حیوانات به عنوان میزبان، در بانک ژنی ثبت شده است (۳۸). گزارش جداسازی ترایکوفایتون/ایندوتینه آ از دو گوساله در مصر، درگیری یک سگ از هند و حیوانات نامشخص در لهستان شامل این موارد بوده است (۵۳،۳۸). با این وجود، انتقال ترایکوفایتون/ایندوتینه آ از حیوانات به انسان هنوز مورد بررسی قرار نگرفته و انتقال بین انسان‌ها، شایع‌ترین راه آلودگی محسوب می‌شود.

بلکه از کشورهای همسایه مانند پاکستان، بنگلادش، سریلانکا، نپال و میانمار مراجعه می‌کردند که این موضوع، نشان می‌دهد تمام شبه‌قاره هند وضعیت اپیدمیولوژی مشابهی نسبت به قارچ ترایکوفایتون/ایندوتینه آ داشته باشد. همچنین موارد متعددی از شکست در درمان با داروهای ضدقارچی از جمله فلوکونازول، ایتراکونازول و یا تربینافین، در بنگلادش گزارش شده است (۴۹). علاوه بر این، مواردی از عفونت‌های ترایکوفایتون/ایندوتینه آ نیز در افرادی مشاهده شد که از بحرین، عراق، لیبی، عربستان سعودی، سوریه، تایلند و یمن به سایر کشورهای اروپایی مهاجرت نموده‌اند (۴۸،۴۳،۴۲). موارد ایزوله شده نیز از عمان، کویت، استرالیا، کامبوج و ویتنام گزارش شده‌اند (۵۰-۵۲،۳۸). براساس این داده‌ها و گزارشات متعدد، می‌توان نواحی گسترش ترایکوفایتون/ایندوتینه آ را از خاورمیانه تا آسیای جنوب شرقی در نظر گرفت (۳۸). در کشورهایی که ترایکوفایتون/ایندوتینه آ در آن‌ها غیر اندمیک هست، انتقال بین منطقه‌ای بیماری بایستی در نظر گرفته شود (۴۵،۴۲،۳۸؛۳۴). پوسو د لوس ریوس و همکاران به تأخیر بیش از یک سال بین زمان مهاجرت از هند و ظهور ضایعات پوستی در ۸ مورد در



تصویر شماره ۱: نقشه توزیع جهانی موارد تایید شده ترایکوفایتون/ایندوتینه آ در سراسر جهان

تظاهرات بالینی ترایکوفایتون ایندوتینه آ

کچلی وسیع کشاله ران و کچلی بدن به عنوان شایع ترین شکل بالینی برای عفونت های ترایکوفایتون ایندوتینه آ گزارش شده اند (۹، ۱۱، ۱۴). کچلی صورت نیز به طور مکرر مشاهده شده است به طوری که بیش تر از ۲۰ درصد از بیماران این تظاهرات بالینی را نشان می دهند (۱۴). در مقابل، کچلی دست، کچلی پا، کچلی ناخن و کچلی ریش بندرت مشاهده شده است (۲۸، ۳۱، ۴۰). اما هیچ موردی از کچلی سر تا به حال گزارش نشده است. یکی از ویژگی های مهم عفونت های ترایکوفایتون ایندوتینه آ سیر تکاملی طولانی مدت ضایعات جلدی ناشی از آن ها می باشد. در یک مطالعه از ۶۴ بیمار دارای عفونت ترایکوفایتون ایندوتینه آ، میانگین طول مدت بیماری تقریباً ۸ ماه و حتی در محدوده زمانی ۳ هفته تا ۵ سال نیز گزارش شده است (۱۳). عفونت های ترایکوفایتون ایندوتینه آ به شکل عفونت های مزمن و یا عود کننده هستند. تعاریف این نوع عفونت ها بین محققان مختلف کمی متفاوت است. دوگرا و اوپرتی، عفونت مزمن را به عنوان عفونت پایدار برای بیش از ۶ ماه تا ۱ سال، علی رغم درمان تعریف کردند. آن ها عفونت مجدد را به عنوان بازگشت عفونت در طی چند هفته پس از اتمام درمان شرح داده اند (۲). بر طبق پیشنهاد ورما و همکاران عفونت راجعه به وقوع مجدد ضایعات بیش از ۶ تا ۸ هفته پس از درمان بیمار اشاره دارد (۱۷).

تاکسونومی ترایکوفایتون ایندوتینه آ

در سال ۲۰۱۸ سینگ و همکاران برای اولین بار، تاکسونومی ترایکوفایتون ایندوتینه آ را از نظر مولکولی مورد بررسی قرار دادند (۵۴). از بین ۶۷ ایزوله بالینی ترایکوفایتون جدا شده از سه بیمارستان در دهلی هند، ۹۴ درصد آن ها بر اساس توالی های ژنی ITS به عنوان ترایکوفایتون ایندوتینه آ شناسایی شدند. سی و دو درصد از این ایزوله ها، حداقل غلظت کشندگی بیش تر از یک میلی گرم بر میلی لیتر را برای تربینافین نشان دادند که به عنوان مقاوم در نظر گرفته شدند. سپس، مطالعه ای بر

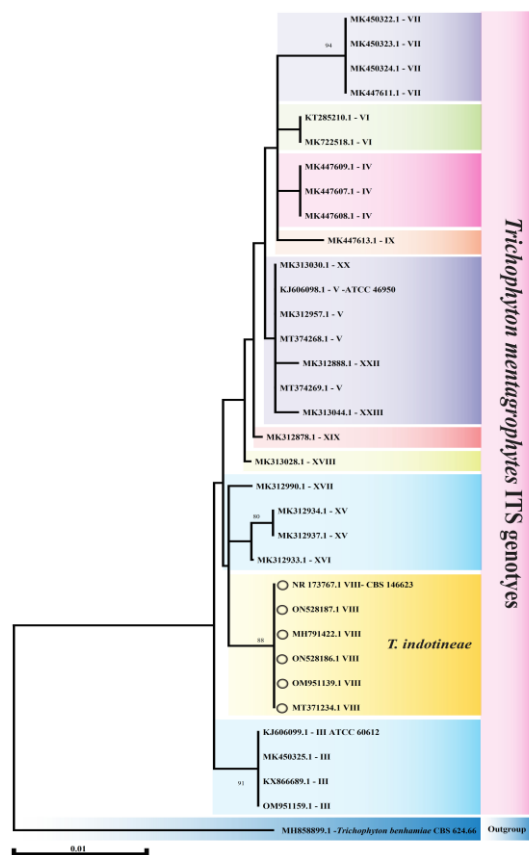
روی مجموعه ای از ۱۴۹ ایزوله بالینی هندی نشان داد که ۹۲/۶ درصد آن ها توالی ژنی ITS یکسانی با ژنوتیپ VIII (ژنوتیپ هندی) ترایکوفایتون متاگروفایتیس داشتند (۹). نتایج این مطالعه با مطالعه نینت و هیدمان درباره طبقه بندی ناحیه ITS در کمپلکس ترایکوفایتون متاگروفایتیس / ترایکوفایتون اینتردیجیتال همراستا بود (۵۵، ۵۶). بحث تاکسونومی یک قارچ دارای جنبه های بالینی و اپیدمیولوژی نیز می باشد. چودری و همکاران در مطالعه خود چنین استدلال کردند که انتقال عفونت بین انسان ها و وجود التهاب خفیف تا متوسط در ضایعات پوستی، ژنوتایپ هندی را بیش تر شبیه به گونه ای انسان دوست ترایکوفایتون متاگروفایتیس در مقایسه با گونه های حیوان دوست ترایکوفایتون متاگروفایتیس نشان می دهد (۵۷). با توجه به تجزیه و تحلیل اطلاعات ژنوم کامل از ژنوتایپ هندی، سینگ و همکاران اولین کسانی بودند که پیشنهاد کردند که "ژنوتیپ هندی" می تواند مربوط به یک گروه متمایز از ترایکوفایتون متاگروفایتیس و ترایکوفایتون اینتردیجیتال باشد (۱۱). در نهایت، در سال ۲۰۲۰، کانو و همکاران ایزوله های بالینی ناشی از سویه های مقاوم به تربینافین را در یک بیمار هندی و یک بیمار نپالی گزارش کردند و براساس آزمایشات مولکولی و قارچ شناسی، یک گونه جدید به نام ترایکوفایتون ایندوتینه آ را نامگذاری کردند (۱۲). این ایزوله های بالینی دارای توالی های ژنی ناحیه ITS مشابه با ژنوتیپ VIII ترایکوفایتون متاگروفایتیس بودند که در مطالعه ای که توسط تانگ و همکاران انجام گرفت علت این نامگذاری برای گونه ای جدید براساس تجزیه و تحلیل چند لوکوسی نواحی ژنی ITS، Tef1- α و HMG بود. توالی نواحی ژنی Tef1- α و HMG ایزوله های ترایکوفایتون متاگروفایتیس با ژنوتیپ VIII متمایز از ایزوله هایی با ژنوتیپ ترایکوفایتون اینتردیجیتال و ترایکوفایتون متاگروفایتیس بودند (۱۵). تصویر شماره ۲ روابط فیلوژنتیکی بین ترایکوفایتون ایندوتینه آ و کمپلکس کمپلکس ترایکوفایتون متاگروفایتیس را بر اساس طبقه بندی مولکولی نواحی ژنی ITS نشان می دهد.

تا بحال این جایگزینی‌ها و نقش آن‌ها در ایجاد مقاومت نسبت به تربینافین در ایزوله‌های *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* و *روبروم* و *ترایکوفایتون اینتردیجیتال* نیز اثبات شده است (۵۸). سایر جایگزینی‌ها در آنزیم اسکوالن اپوکسیدازهای شامل لوسین با فنیل آلانین در جایگاه ۳۳۵، سرین با پرولین در جایگاه ۳۹۵، لوسین با گلوتامین در جایگاه ۴۰۸، هیستیدین با تیروزین در جایگاه ۴۴۰ و سرین با پرولین در جایگاه ۴۴۳ می‌باشند که جایگزینی‌های اشاره شده مربوط به حداقل غلظت مهارکنندگی پایین تربینافین در محدوده ۰/۲ تا ۱ میلی گرم برلیتر می‌باشند (۱۴). اخیراً مقاومت گونه *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* در برابر ترکیبات آزول، مانند وریکونازول و ایتراکونازول مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه‌ای بیان ژن‌های MDR که کدکننده انتقال‌دهنده‌های چند دارویی از خانواده ABC می‌باشند و همین‌طور ژن‌های *CYP51A* و *CYP51B* که کدکننده آنزیم ۱۴ آلفا دمتیلاز هستند، بین سویه‌های حساس و مقاوم *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* مقایسه شدند (۵۹). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اگرچه ژن‌های MDR3 و *CYP51B* هر دو در سویه‌های مقاوم بیش از حد بیان شدند. اما بیان بیش از حد ژن *CYP51B* باعث ایجاد مقاومت به ترکیبات آزول در سه سویه از چهار سویه دارای حساسیت کم به آزول گردید.

شناسایی گونه‌ها و آزمایش حساسیت به داروهای ضدقارچی از یک طرف، افتراق *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* از *ترایکوفایتون اینتردیجیتال* و *ترایکوفایتون متاگروفایتیس* و از طرف دیگر ارزیابی تست حساسیت به داروهای ضدقارچی ایزوله‌ها، شناسایی *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* را با دشواری‌هایی مواجه کرده است. بسیاری از خصوصیات مورفولوژیک میکروسکوپی و ماکروسکوپی ایزوله‌ها در محیط کشت با گونه *ترایکوفایتون اینتردیجیتال*، *ترایکوفایتون متاگروفایتیس* و *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* مشترک می‌باشد. تفاوت‌های مهم بین *ترایکوفایتون*

در این درخت به وضوح مشخص است که ناحیه ITS توانایی جداسازی و تمایز *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* از سایر کمپلکس‌های *ترایکوفایتون متاگروفایتیس* را دارد.

مقاومت *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* به داروهای ضدقارچی در بین گونه *ترایکوفایتون ایندوتینه آ*، سویه‌های مقاوم و حساس به تربینافین گزارش شده است (۱۴). مقاومت به تربینافین به دلیل پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) در ژن کدکننده آنزیم اسکوالن اپوکسیداز می‌باشد. جایگزینی‌های اسیدآمینه در جایگاه مختلف آنزیم اسکوالن اپوکسیداز از جمله لوسین با فنیل آلانین در جایگاه ۳۹۳، لوسین با سرین در جایگاه ۳۳۹ و فنیل آلانین با لوسین در جایگاه ۳۹۷، بعنوان فراوان‌ترین جایگزینی‌ها در ایزوله‌های مقاوم گزارش شده‌اند (۳۸).



تصویر شماره ۲: درخت فیلوژنتیک ایجاد شده *ترایکوفایتون ایندوتینه آ* با روش maximum likelihood براساس طبقه بندی مولکولی مناطق ITS

ایندوتینه آ، ترایکوفایتون اینتردیجیتال و ترایکوفایتون متاگروفایتیس مربوط به آزمایشات فیزیولوژیکی این گونه‌ها می‌باشد (جدول شماره ۱). سویه‌های ترایکوفایتون ایندوتینه آ معمولاً برای آزمایش‌هایی مانند کدورت سنجی با توتین ۸۰، سوراخ شدگی مو، آزمایش کراتین آزرور ارزیابی تخریب کراتین و تست‌های هیدرولیز اوره نسبت به ترایکوفایتون اینتردیجیتال و ترایکوفایتون متاگروفایتیس، کم‌تر مثبت هستند (۱۵).

با این حال آزمایش‌های ذکر شده، توانایی شناسایی قطعی گونه‌ها را ندارند و عمدتاً به طور معمول و روتین انجام نمی‌شوند. بنابراین، تاکنون، فقط تجزیه و تحلیل ناحیه ژنی ITS یک تشخیص قطعی را ارائه می‌دهد. اخیراً روش طیف سنجی جرمی MALDI-TOF به عنوان یک ابزار آسان برای تشخیص و افتراق ترایکوفایتون ایندوتینه آ از ترایکوفایتون اینتردیجیتال و ترایکوفایتون متاگروفایتیس استفاده شده است که می‌تواند تا ۹۶/۹۷ درصد ترایکوفایتون ایندوتینه آ را از سایر گونه‌های نزدیک تشخیص دهد (۶۰، ۶۱). گرچه تشخیص نسبتاً دقیق را می‌توان با استفاده از طیف سنجی جرمی MALDI-TOF انجام داد، شناسایی دقیق گونه‌ها به توالی‌یابی ناحیه ژنی ITS بستگی دارد که تا حدودی پرهزینه و وقت گیر است و از طرف دیگر پایگاه‌های اطلاعاتی مورد استفاده برای مقایسه توالی‌های ژنی ITS گاهی اوقات چندان به روز نیستند و حاوی توالی‌هایی با نام‌های گیج‌کننده است.

بتوندی و همکاران در سال ۲۰۲۳ با طراحی روش‌های مبتنی بر PCR-RFLP بر روی ژن توپوایزومراز با آنزیم محدودالایتر Cfr13I، توانستند ترایکوفایتون ایندوتینه آ را از سایر گونه‌های درماتوفیتی تشخیص دهند (۶۳). در مطالعه‌ای دیگر، استفاده از روش تکثیر هم‌دمای متصل به حلقه (LAMP) برای جداسازی گونه ترایکوفایتون ایندوتینه آ از کمپلکس ترایکوفایتون متاگروفایتیس مورد بررسی قرار گرفت که این روش توانایی تمایز ترایکوفایتون ایندوتینه آ از ژنوتیپ III, III, IV ترایکوفایتون اینتردیجیتال داشت. اما این روش نتوانست تمام ژنوتیپ‌ها در کمپلکس گونه‌های ترایکوفایتون متاگروفایتیس را شناسایی نماید (۶۰).

استفاده از تکنیک‌های تعیین MIC های داروهای ضدقارچی برای درماتوفیت‌ها براساس روش‌های CLSI و EUCAST به دلایلی مانند زمانبر بودن و نیاز داشتن به اپراتورهای مجرب، به عنوان بخشی از آزمایشات روتین و معمول میکروبیولوژی بالینی نیستند. در این صورت، نمایش جهش‌های نقطه‌ای در ژن اسکوالن می‌تواند به عنوان مارکر جانشین بررسی مقاومت دارویی با تعیین MIC استفاده گردد. این امر را می‌توان از طریق تعیین توالی به دست آورد، هر چند که روش‌های PCR نیز توسعه یافته‌اند. روش مولکولی DermaGenius Resistance real-time-PCR، کیت تشخیصی می‌باشد که در مدت کوتاهی امکان تشخیص دو جهش شایع در ژن اسکوالن در جایگاه اسید آمینه ۳۹۷ و ۳۹۳ را داراست (۶۴). علاوه

جدول شماره ۱: تفاوت‌های فنوتیپی و ژنوتیپی بین ترایکوفایتون متاگروفایتیس، ترایکوفایتون اینتردیجیتال و ترایکوفایتون ایندوتینه آ

مشخصات، منبع			گونه‌های ترایکوفایتون
ترایکوفایتون متاگروفایتیس (درصد)	ترایکوفایتون اینتردیجیتال (درصد)	ترایکوفایتون ایندوتینه آ (درصد)	
مسطح، به رنگ کرم تا سفید، دانه‌ای	سفید، پنه‌ای یا پودری	مسطح صاف، سفید، مخمل مانند، دانه‌ای	فنوتیپی مورفولوژی کلی (۱۲، ۲۰، ۵۶، ۶۲)
انحرافی قهوه‌ای تا قهوه‌ای کم رنگ، زرد	انحرافی قهوه‌ای	قهوه‌ای کم رنگ یا تیره تا زرد-خارجی	مورفولوژی کلنی (رنگدانه معکوس) (۱۲، ۱۵، ۴۵)
مثبت یا ضعیف مثبت (۹۵ درصد)	مثبت (۱۰۰)	مثبت یا ضعیف (۷۶ درصد) (به طور قابل توجهی متفاوت از دو مورد دیگر)	تست کدورت توتین ۸۰ (فعالیت لیزولیتیک) (۱۵)
مثبت (۹۲/۵ درصد)	مثبت (۱۰۰)	مثبت یا منفی ضعیف (۷۷/۱) (به طور قابل توجهی متفاوت از دو مورد دیگر)	سوراخ شدن مو (۱۲، ۲۰، ۴۳)
مثبت (۶۷/۲ درصد)	مثبت (۷۵)	مثبت یا منفی ضعیف (۷۷/۱) (به طور قابل توجهی متفاوت از دو مورد دیگر)	هیدرولیز اوره (۱۲، ۱۵، ۴۵)
II, III*, IV, V, VII, IX, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIII	I, II, X, XI, XII	VIII	ژنوتیپی ژنوتیپ ITS (۱۲، ۱۵)
MAT1-2 (ITS type VII, IX), Both MAT1-1 and MAT1-2 (ITS type III, III, IV)	MAT1-2, Both MAT1-1 and MAT1-2	MAT1-2	ژن های HMG alpha-box -ژن های MAT1 (۱۲، ۱۵)

Tween 80, ITS; Internal transcribed spacer, HMG; High mobility group, MATI; Mating type

بر این در مطالعه‌ای توسط یامادا و همکاران از روش Long Amplification PCR برای شناسایی سویه‌های مقاوم به آزول ترایکوفایتون/ایندوتینه‌آ، با استفاده از نواحی تکرار پشت سر هم (Tandem repeat) در ژن *CYP51B* که کد کننده ژن استرول آلفا-۴ دمیلاز، استفاده نمودند به این نتیجه رسیدند که این روش می‌تواند با سرعت بالا سویه‌های با حساسیت کم به عوامل ضد قارچی آزول را شناسایی کند (۶۵).

درمان و کنترل عفونت‌های ناشی ترایکوفایتون/ایندوتینه‌آ چندین دستورالعمل کلی توسط متخصصان بهداشت و درمان برای مدیریت فعلی درماتوفیتوزیس در هند پیشنهاد شده است (۶۶، ۶۷). علائم هشداردهنده برای درمان سیستمیک در بیماری درماتوفیتی عبارتند از بیماری وخیم و گسترش یافته، درگیری محل‌های متعدد، عود بیماری، شکست درمان موضعی و یا درگیری مو می‌باشند. تربینافین خوراکی ۲۵۰ میلی گرم روزانه به مدت ۴ هفته برای بیماران مبتلا به سویه‌های ترایکوفایتون/ایندوتینه‌آ حساس به تربینافین موثر می‌باشد که معمولاً به عنوان خط اول درمان تجویز می‌شود (۳۸، ۴۰). در صورتی که پس از تکمیل دوره‌ی درمان با تربینافین بیمار همچنان دارای عدم بهبود بالینی باشد، استفاده از دوزهای بالاتر دارو (۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز) توصیه می‌گردد. هرچند که عدم پاسخ به درمان در ۳۰ درصد از بیماران بالا می‌ماند (۱۳). ایتراکونازول می‌تواند به عنوان یک درمان جایگزین تربینافین مورد استفاده قرار گیرد و دوز روزانه ۲۰۰ میلی گرم در بزرگسالان به مدت ۴ تا ۶ هفته توصیه شده است (۶۶). با این حال، به دلیل پروفایل فارماکوکینتیک متغیر ایتراکونازول ممکن است پاسخ‌های مثبتی که در بالین از این دارو انتظار می‌رود به شکل کافی مشاهده نگردد (۶۸). دیگر آزمایش‌های کارآزمایی بالینی، استفاده از رژیم‌های دارویی ضدقارچی را برای درمان درماتوفیتوزیس به صورت گسترده مورد ارزیابی قرار داده‌اند. به‌طوری‌که اثربخشی بالا برای ۳ رژیم

درمانی (۱۰۰، ۲۰۰ یا ۴۰۰ میلی گرم در روز) ایتراکونازول مشاهده شده است. درمان با دوزهای ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم در مدت‌زمان اثربخشی یا درمان، تفاوت قابل توجهی نداشته، در حالی که میزان ۴۰۰ میلی گرم اثربخشی بالاتری با دوره‌های درمانی کوتاه‌تر نشان داده است (۶۹). با این حال، میزان بالای عود عفونت بدون توجه به دوز دارو گزارش شده است. گریزئوفلووین و فلوکونازول نیز به عنوان درمان‌های جایگزین پیشنهاد شده‌اند. اما هر دو داروی ضدقارچی در مقایسه با تربینافین و ایتراکونازول اثربخشی محدودی از خود نشان داده‌اند. علاوه بر این، گریزئوفلووین دیگر در بسیاری از کشورها در دسترس نیست.

در برخی از گزارشات، درمان با وریکونازول به‌طور موفقیت‌آمیزی در بیماران مبتلا به عفونت‌های مقاوم به چندین داروی ضدقارچی، مورد استفاده قرار گرفته است و علاوه بر آن، این دارو دارای کارایی و میزان عود بسیار کم در درمان درماتوفیتوزیس عود کننده و مقاوم گزارش شده است (۷۰). با این وجود، توصیه می‌شود که از وریکونازول تنها در ایزوله‌های مقاوم به چندین داروی ضدقارچی استفاده گردد (۷۱). روش‌های دیگری مانند ترکیب داروهای ضدقارچی در حال حاضر پیشنهاد شده‌اند (۷۲، ۷۳). درمان موضعی نیز می‌تواند با درمان سیستمیک درماتوفیتوزیس گسترده مرتبط باشد. گزینه‌های موجود شامل آزول‌ها (مایکونازول، بیفونازول، کلوتریمازول، کتوکونازول، اکسیکونازول، سرتاکونازول، لولیکونازول، ابرکونازول، فنتیکونازول)، سیکلوپیروکس اولامین، تربینافین، بوتنافین، نفتیفین و آمورولفین می‌باشد. هرچند که همه این ترکیبات دارویی برای استفاده در هر کشوری مورد تأیید یا در دسترس نیستند. درمان موضعی هم‌چنین می‌تواند به تنهایی در بیماران مسن با بیماری‌های زمینه‌ای قابل توجه، نوزادان و زنان باردار که درمان سیستمیک در آن‌ها منع مصرف دارد، مورد استفاده قرار گیرد (۶۶، ۶۷، ۷۴).

این پاتوژن در خارج از هند و خطر گسترش آن در کشورهای جدید را تایید می کند. مقاومت بالا به ترینافین، درمان این عفونت ها را دشوار می سازد. ایتراکونازول به عنوان داروی انتخابی جایگزین مورد استفاده قرار می گیرد، اگرچه مقاومت به آزول نیز گزارش شده است. بنابراین، باید نمونه برداری قارچ شناسی برای شناسایی گونه ها و همین طور ارزیابی حساسیت به داروهای ضدقارچی انجام گردد. در نتیجه، تشخیص سریع این گونه و بررسی مقاومت به داروهای ضدقارچی، عوامل کلیدی برای کنترل و درمان عفونت های حاصل از این قارچ می باشد.

نهایتاً، اقدامات بهداشتی احتمالاً بعنوان عوامل کلیدی برای جلوگیری از انتقال و عفونت مجدد محسوب می شوند. برای عفونت ترایکوفایتون ایندوتینه آ مانند هر نوع عفونت درماتوفیتی دیگر باید از اشتراک وسایل شخصی، تماس نزدیک بدن و مرطوب شدن پوست اجتناب شود. شستشو در ۶۰ درجه سانتی گراد باید در برابر ترایکوفایتون ایندوتینه آ نیز موثر باشد.

ترایکوفایتون ایندوتینه آ به یکی از مشکلات مهم در زمینه قارچ شناسی پزشکی در دهه اخیر تبدیل شده است. افزایش گزارش های موردی از این قارچ، گسترش

References

- Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51(Suppl 4): 2-15.
- Dogra S, Upreti S. The menace of chronic and recurrent dermatophytosis in India: Is the problem deeper than we perceive? *Indian Dermatol Online J* 2016; 7(2): 73-76.
- Verma S, Madhu R. The Great Indian Epidemic of Superficial Dermatophytosis: An Appraisal. *Indian J Dermatol* 2017; 62(3): 227-236.
- Lakshmanan A, Ganeshkumar P, Mohan SR, Hemamalini M, Madhavan R. Epidemiological and clinical pattern of dermatomycoses in rural India. *Indian J Med Microbiol* 2015; 33(Suppl): 134-136.
- Vineetha M, Sheeja S, Celine MI, Sadeep MS, Palackal S, Shanimole PE, et al. Profile of Dermatophytosis in a Tertiary Care Center in Kerala, India. *Indian J Dermatol* 2019; 64(4): 266-271.
- Pathania S, Rudramurthy SM, Narang T, Saikia UN, Dogra S. A prospective study of the epidemiological and clinical patterns of recurrent dermatophytosis at a tertiary care hospital in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; 84(6): 678-684.
- Luchsinger I, Bosshard PP, Kasper RS, Reinhardt D, Lautenschlager S. Tinea genitalis: a new entity of sexually transmitted infection? Case series and review of the literature. *Sex Transm Infect* 2015; 91(7): 493-496.
- Kupsch C, Czaika VA, Deutsch C, Gräser Y. *Trichophyton mentagrophytes*—a new genotype of zoophilic dermatophyte causes sexually transmitted infections. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17(5): 493-501.
- Nenoff P, Verma SB, Vasani R, Burmester A, Hipler UC, Wittig F, et al. The current Indian epidemic of superficial dermatophytosis due to *Trichophyton mentagrophytes*—A molecular study. *Mycoses* 2019; 62(4): 336-356.
- Jegadeesan M, Kuruvila S, Nair S. Clinico-etiological study of tinea corporis: emergence of *Trichophyton mentagrophytes*. *Int J Sci Study* 2017; 5(1): 161-165.
- Singh A, Masih A, Monroy-Nieto J, Singh PK, Bowers J, Travis J, et al. A unique multidrug-resistant clonal *Trichophyton* population

- distinct from *Trichophyton mentagrophytes/Trichophyton interdigitale* complex causing an ongoing alarming dermatophytosis outbreak in India: Genomic insights and resistance profile. *Fungal Genet Biol* 2019; 133: 103266.
12. Kano R, Kimura U, Kakurai M, Hiruma J, Kamata H, Suga Y, et al. *Trichophyton indotineae* sp. nov.: A New Highly Terbinafine-Resistant Anthropophilic Dermatophyte Species. *Mycopathologia* 2020; 185(6): 947-958.
 13. Khurana A, Masih A, Chowdhary A, Sardana K, Borker S, Gupta A, et al. Correlation of In Vitro Susceptibility Based on MICs and Squalene Epoxidase Mutations with Clinical Response to Terbinafine in Patients with Tinea Corporis/Cruris. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(12): e01038-e01018.
 14. Ebert A, Monod M, Salamin K, Burmester A, Uhrlaß S, Wiegand C, et al. Alarming India-wide phenomenon of antifungal resistance in dermatophytes: A multicentre study. *Mycoses* 2020; 63(7): 717-728.
 15. Tang C, Kong X, Ahmed SA, Thakur R, Chowdhary A, Nenoff P, et al. Taxonomy of the *Trichophyton mentagrophytes/T. interdigitale* Species Complex Harboring the Highly Virulent, Multiresistant Genotype *T. indotineae*. *Mycopathologia* 2021; 186(3): 315-326.
 16. Shenoy MM, Rengasamy M, Dogra S, Kaur T, Asokan N, Sarveswari KN, et al. A multicentric clinical and epidemiological study of chronic and recurrent dermatophytosis in India. *Mycoses* 2022; 65(1): 13-23.
 17. Verma SB, Panda S, Nenoff P, Singal A, Rudramurthy SM, Uhrlaß S, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: I. Epidemiology, risk factors and clinical features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2021; 87(2): 154-175.
 18. Abastabar M, Babaei M, Mohammadi R, Valadan R, Javidnia J, Zaedi A, et al. Iranian national survey on tinea capitis: antifungal susceptibility profile, epidemiological characteristics, and report of two strains with a novel mutation in *SQLE* gene with homology modeling. *Mycopathologia* 2022; 5: 449-460.
 19. Taghipour S, Shamsizadeh F, Pchelin IM, Rezaei-Matehkolaei A, Zarei Mahmoudabadi A, Valadan R, et al. Emergence of Terbinafine Resistant *Trichophyton mentagrophytes* in Iran, Harboring Mutations in the Squalene Epoxidase (SQLE) Gene. *Infect Drug Resist* 2020; 13: 845-850.
 20. Uhrlaß S, Verma SB, Graser Y, Rezaei-Matehkolaei A, Hatami M, Schaller M, et al. *Trichophyton indotineae*-An Emerging Pathogen Causing Recalcitrant Dermatophytoses in India and Worldwide-A Multidimensional Perspective. *J Fungi* 2022; 8(7): 757.
 21. Haghani I, Akhtari J, Yahyazadeh Z, Espahbodi A, Kermani F, Javidnia J, et al. Potential Inhibitory Effect of Miltefosine against Terbinafine-Resistant *Trichophyton indotineae*. *Pathogens* 2023; 12(4):606.
 22. Fattahi A, Shirvani F, Ayatollahi A, Rezaei-Matehkolaei A, Badali H, Lotfali E, et al. Multidrug-resistant *Trichophyton mentagrophytes* genotype VIII in an Iranian family with generalized dermatophytosis: report of four cases and review of literature. *Int J Dermatol* 2021; 60(6): 686-692.
 23. Taghipour S, Pchelin IM, Zarei Mahmoudabadi A, Ansari S, Katiraei F, Rafiei A, et al. *Trichophyton mentagrophytes* and *T. interdigitale* genotypes are associated with particular geographic areas and clinical manifestations. *Mycoses* 2019; 62(11): 1084-1091.

24. Rezaei-Matehkolaei A, Rafiei A, Makimura K, Graser Y, Gharghani M, Sadeghi-Nejad B. Epidemiological Aspects of Dermatophytosis in Khuzestan, southwestern Iran, an Update. *Mycopathologia* 2016; 181(7-8): 547-553.
25. Rezaei-Matehkolaei A, Makimura K, de Hoog S, Shidfar MR, Zaini F, Eshraghian M, et al. Molecular epidemiology of dermatophytosis in Tehran, Iran, a clinical and microbial survey. *Med Mycol* 2013; 51(2): 203-207.
26. Messina F, Santiso G, Romero M, Bonifaz A, Fernandez M, Marin E. First case report of tinea corporis caused by *Trichophyton indotineae* in Latin America. *Med Mycol Case Rep* 2023;41: 48-51.
27. Caplan AS, Chaturvedi S, Zhu Y, Todd GC, Yin L, Lopez A, et al. Notes from the Field: First Reported US Cases of Tinea Caused by *Trichophyton indotineae*—New York City, December 2021–March 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72(19): 536-537.
28. Canete-Gibas CF, Mele J, Patterson HP, Sanders CJ, Ferrer D, Garcia V, et al. Terbinafine-Resistant Dermatophytes and the Presence of *Trichophyton indotineae* in North America. *J Clin Microbiol* 2023; 61(8): e0056223.
29. Russo G, Toutous Trelu L, Fontao L, Ninet B. Towards an Early Clinical and Biological Resistance Detection in Dermatophytosis: About 2 Cases of *Trichophyton indotineae*. *J Fungi* 2023; 9(7): 733.
30. Villa-Gonzalez JM, Ares MP, Lopez-Soria LM, Gonzalez-Hermosa MR, García JG, Elgezua OL. Extensive tinea corporis caused by *Trichophyton indotineae*: report of a case in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023.
31. Crotti S, Cruciani D, Spina S, Piscioneri V, Natalini Y, Pezzotti G, et al. A Terbinafine Sensitive *Trichophyton indotineae* Strain in Italy: The First Clinical Case of tinea corporis and onychomycosis. *J Fungi* 2023; 9(9):865.
32. Durdu M, Kandemir H, Karakoyun AS, Ilkit M, Tang C, de Hoog S. First Terbinafine-Resistant *Trichophyton indotineae* Isolates with Phe(397)Leu and/or Thr(414)His Mutations in Turkey. *Mycopathologia* 2023; 188(1): 2.
33. Sacheli R, Harag S, Dehavay F, Evrard S, Rousseaux D, Adjete A, et al. Belgian National Survey on Tinea Capitis: Epidemiological Considerations and Highlight of Terbinafine-Resistant *T. mentagrophytes* with a Mutation on SQLE Gene. *J Fungi* 2020; 6(4): 195.
34. Posso-De Los Rios CJ, Tadros E, Summerbell RC, Scott JA. Terbinafine Resistant *Trichophyton indotineae* Isolated in Patients with Superficial Dermatophyte Infection in Canadian Patients. *J Cutan Med Surg* 2022; 26(4): 371-376.
35. Astvad KMT, Hare RK, Jørgensen KM, Saunte DML, Thomsen PK, Arendrup MC. Increasing terbinafine resistance in Danish *Trichophyton* isolates 2019–2020. *J Fungi* 2022; 8(2): 150.
36. Saunte DML, Hare RK, Jorgensen KM, Jorgensen R, Deleuran M, Zachariae CO, et al. Emerging Terbinafine Resistance in *Trichophyton*: Clinical Characteristics, Squalene Epoxidase Gene Mutations, and a Reliable EUCAST Method for Detection. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(10): e01126-e01119.
37. Järv H, Uhrlass S, Simkin T, Nenoff P, Alvarado Ramirez E, Chryssanthou E, et al. Terbinafine resistant *Trichophyton mentagrophytes* genotype VIII, Indian type, isolated in Finland. *J Fungi* 2019; 5(95): P039.
38. Jabet A, Brun S, Normand AC, Imbert S, Akhoundi M, Dannaoui E, et al. Extensive Dermatophytosis Caused by Terbinafine-

- Resistant *Trichophyton indotineae*, France. Emerg Infect Dis 2022; 28(1): 229-233.
39. Dellièvre S, Joannard B, Benderdouche M, Mingui A, Gits-Muselli M, Hamane S, et al. Emergence of Difficult-to-Treat Tinea Corporis Caused by *Trichophyton mentagrophytes* Complex Isolates, Paris, France. Emerg Infect Dis 2022; 28(1): 224-228.
 40. Moreno-Sabater A, Normand AC, Bidaud AL, Cremer G, Foulet F, Brun S, et al. Terbinafine Resistance in Dermatophytes: A French Multicenter Prospective Study. J Fungi 2022; 8(3): 220.
 41. Burmester A, Hipler UC, Hensche R, Elsner P, Wiegand C. Point mutations in the squalene epoxidase gene of Indian ITS genotype VIII *T. mentagrophytes* identified after DNA isolation from infected scales. Med Mycol Case Rep 2019; 26: 23-24.
 42. Nenoff P, Verma SB, Ebert A, Süß A, Fischer E, Auerswald E, et al. Spread of terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes* type VIII (India) in Germany—"the tip of the iceberg?" J Fungi 2020; 6(4): 207.
 43. Brasch J, Gräser Y, Beck-Jendroscheck V, Voss K, Torz K, Walther G, et al. "Indian" strains of *Trichophyton mentagrophytes* with reduced itraconazole susceptibility in Germany. J Dtsch Dermatol Ges 2021; 19(12): 1723-1727.
 44. Burmester A, Hipler UC, Elsner P, Wiegand C. Point mutations in the squalene epoxidase *erg1* and sterol 14- α demethylase *erg11* gene of *T. indotineae* isolates indicate that the resistant mutant strains evolved independently. Mycoses 2022; 65(1): 97-102.
 45. Siopi M, Efstathiou I, Theodoropoulos K, Pournaras S, Meletiadis J. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility of *Trichophyton* isolates in Greece: emergence of terbinafine-resistant *Trichophyton mentagrophytes* type VIII locally and globally. J Fungi 2021; 7(6): 419.
 46. Jia S, Long X, Hu W, Zhu J, Jiang Y, Ahmed S, et al. The epidemic of the multiresistant dermatophyte *Trichophyton indotineae* has reached China. Front Immunol 2023; 13: 1113065.
 47. Ngo TMC, Ton Nu PA, Le CC, Ha TNT, Do TBT, Tran Thi G. First detection of *Trichophyton indotineae* causing tinea corporis in Central Vietnam. Med Mycol Case Rep 2022; 36: 37-41.
 48. Ngo TMC, Ton Nu PA, Le CC, Ha TNT, Do TBT, Tran Thi G. First detection of *Trichophyton indotineae* causing tinea corporis in Central Vietnam. Med Mycol Case Rep 2022; 36: 37-41.
 49. Hoq A, Sultana F, MJ A, GM MR. Efficacy of Voriconazole among 500 Dermatophytes Patients: A Study in a Tertiary Care Hospital, Cumilla, Bangladesh. Am J Dermatol Venereol 2020; 9(2): 17-20.
 50. Kong F, Tong Z, Chen X, Sorrell T, Wang B, Wu Q, et al. Rapid identification and differentiation of *Trichophyton* species, based on sequence polymorphisms of the ribosomal internal transcribed spacer regions, by rolling-circle amplification. J Clin Microbiol 2008; 46(4): 1192-1199.
 51. Uhrlass S, Sithach M, Koch D, Wittig F, Muetze H, Krueger C, et al. *Trichophyton mentagrophytes*—A new genotype in Cambodia. J Fungi 2019; 5: 460.
 52. Dashti Y, Alobaid K, Al-Rashidi S, Dashti M, AbdulMoneim MH, Al-Enezi M, et al. Autochthonous case of *Trichophyton indotineae* in Kuwait. J Mycol Med 2023; 33(4): 101432.
 53. Tartor YH, El-Neshwy WM, Merwad AMA, Abo El-Maati MF, Mohamed RE, Dahshan HM, et al. Ringworm in calves: risk factors,

- improved molecular diagnosis, and therapeutic efficacy of an Aloe vera gel extract. BMC Vet Res 2020; 16(1): 421
54. Singh A, Masih A, Khurana A, Singh PK, Gupta M, Hagen F, et al. High terbinafine resistance in *Trichophyton interdigitale* isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene. Mycoses 2018; 61(7): 477-484.
 55. Ninet B, Jan I, Bontems O, Lechenne B, Jousson O, Panizzon R, et al. Identification of dermatophyte species by 28S ribosomal DNA sequencing with a commercial kit. J Clin Microbiol 2003; 41(2): 826-830.
 56. Heidemann S, Monod M, Graser Y. Signature polymorphisms in the internal transcribed spacer region relevant for the differentiation of zoophilic and anthropophilic strains of *Trichophyton interdigitale* and other species of *T. mentagrophytes* sensu lato. Br J Dermatol 2010; 162(2): 282-295.
 57. Chowdhary A, Singh A, Singh PK, Khurana A, Meis JF. Perspectives on misidentification of *Trichophyton interdigitale/Trichophyton mentagrophytes* using internal transcribed spacer region sequencing: Urgent need to update the sequence database. Mycoses 2019; 62(1): 11-15.
 58. Yamada T, Maeda M, Alshahni MM, Tanaka R, Yaguchi T, Bontems O, et al. Terbinafine Resistance of *Trichophyton* Clinical Isolates Caused by Specific Point Mutations in the Squalene Epoxidase Gene. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61(7): e 00115-e00117.
 59. Yamada T, Yaguchi T, Maeda M, Alshahni MM, Salamin K, Guenova E, et al. Gene Amplification of CYP51B: a New Mechanism of Resistance to Azole Compounds in *Trichophyton indotineae*. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(6): e0005922.
 60. Tang C, Ahmed SA, Deng S, Zhang L, Zoll J, Al-Hatmi AMS, et al. Detection of emerging genotypes in *Trichophyton mentagrophytes* species complex: A proposal for handling biodiversity in dermatophytes. Front Microbiol 2022;13:960190.
 61. Normand AC, Moreno-Sabater A, Jabet A, Hamane S, Cremer G, Foulet F, et al. MALDI-TOF Mass Spectrometry Online Identification of *Trichophyton indotineae* Using the MSI-2 Application. J Fungi 2022; 8(10): 1103.
 62. Gnat S, Lagowski D, Nowakiewicz A, Osinska M, Kopinski L. Population differentiation, antifungal susceptibility, and host range of *Trichophyton mentagrophytes* isolates causing recalcitrant infections in humans and animals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020; 39(11): 2099-2113.
 63. Batvandi A, Pchelin IM, Kiasat N, Kharazi M, Mohammadi R, Zomorodian K, et al. Time and cost-efficient identification of *Trichophyton indotineae*. Mycoses 2023; 66(1): 75-81.
 64. Singh A, Singh P, Dingemans G, Meis JF, Chowdhary A. Evaluation of DermaGenius ((R)) resistance real-time polymerase chain reaction for rapid detection of terbinafine-resistant *Trichophyton* species. Mycoses 2021; 64(7): 721-726.
 65. Yamada T, Nojo H, Kano R. Long Amplification PCR (LA-PCR) Detection of Azole Resistant *Trichophyton indotineae*. Mycopathologia 2023.
 66. Rajagopalan M, Inamadar A, Mittal A, Miskeen AK, Srinivas CR, Sardana K, et al. Expert Consensus on The Management of Dermatophytosis in India (ECTODERM India). BMC Dermatol 2018; 18(1): 6.
 67. Rengasamy M, Shenoy MM, Dogra S, Asokan N, Khurana A, Poojary S, et al. Indian Association of Dermatologists, Venereologists

- and Leprologists (IADVL) Task Force against Recalcitrant Tinea (ITART) Consensus on the Management of Glabrous Tinea (INTACT). Indian Dermatol Online J 2020; 11(4): 502-519.
68. Singh S, Chandra U, Anchan VN, Verma P, Tilak R. Limited effectiveness of four oral antifungal drugs (fluconazole, griseofulvin, itraconazole and terbinafine) in the current epidemic of altered dermatophytosis in India: results of a randomized pragmatic trial. Br J Dermatol 2020; 183(5): 840-846.
 69. Khurana A, Agarwal A, Agrawal D, Panesar S, Ghadlinge M, Sardana K, et al. Effect of Different Itraconazole Dosing Regimens on Cure Rates, Treatment Duration, Safety, and Relapse Rates in Adult Patients with Tinea Corporis/Cruris: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol 2022; 158(11): 1269-1278.
 70. BS C, Poojitha D. Evaluation of efficacy and safety of oral voriconazole in the management of recalcitrant and recurrent dermatophytosis. Clin Exp Dermatol 2022; 47(1): 30-36.
 71. Shen JJ, Arendrup MC, Verma S, Saunte DML. The emerging terbinafine-resistant *Trichophyton* epidemic: What Is the role of antifungal susceptibility testing? Dermatology 2022; 238(1): 60-79.
 72. Sardana K, Khurana A, Singh A. Scientific rationale of antifungal drug combination, including oral itraconazole and terbinafine, in recalcitrant dermatophytoses. J Dermatolog Treat 2020; 31(1): 43-45.
 73. Sardana K, Gupta A, Sadhasivam S, Gautam RK, Khurana A, Saini S, et al. Checkerboard Analysis To Evaluate Synergistic Combinations of Existing Antifungal Drugs and Propylene Glycol Monocaprylate in Isolates from Recalcitrant Tinea Corporis and Cruris Patients Harboring *Squalene Epoxidase* Gene Mutation. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65(8): e0032121.
 74. Verma SB, Panda S, Nenoff P, Singal A, Rudramurthy SM, Uhrlass S, et al. The unprecedented epidemic-like scenario of dermatophytosis in India: III. Antifungal resistance and treatment options. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2021; 87(4): 468-482.