Original Article

10.22122/jids.v22.i2.0113

Journal of Isfahan Dental School

2026; 22(2): 113- 20

# Antifungal Activity of Paroxetine and Fluconazole against Fluconazole-Resistant *Candida albicans*

**Ehsan Momeni**[1]
**Hesamoddin Taghavipour**[2]
**Abbas Alimoradian**[3]
**Mojtaba Didehdar**[4]
**Maliheh Safari**[5]
**Arman Roghani**[6]

1. Assistant Professor of Oral and Maxillofacial Medicine, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
2. Student of Dentistry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
3. Department of Pharmacology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
4. Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
5. Assistant Professor of Biostatistics, School of Medicine Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
6. **Corresponding Author:** Assistant Professor of Oral and Maxillofacial Medicine, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
**Email:** armanroghani1979@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Fungal infections caused by *Candida albicans* present a significant clinical challenge due to complex resistance mechanisms. Drug repositioning has emerged as a promising strategy to overcome antifungal resistance. This study aimed to investigate the antifungal efficacy of paroxetine, alone and in combination with fluconazole, against clinical isolates of fluconazole-resistant *C. albicans*.

**Materials & Methods:** In this in vitro experimental study, the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of paroxetine and fluconazole was determined, both individually and in combination, using the broth microdilution method according to CLSI guidelines. Drug interaction was evaluated by calculating the Fractional Inhibitory Concentration Index (FICI), and statistical significance was analyzed using appropriate tests.

**Results:** Results demonstrated that paroxetine possesses intrinsic antifungal activity against resistant strains. When combined with fluconazole, the addition of sub-inhibitory concentrations of paroxetine led to a significant reduction in the mean MIC of fluconazole ($P<0.001$). Analysis of the FICI revealed that a synergistic effect (FICI $\leq$ 0.5) occurred in a subset of isolates, while an "indifferent" interaction pattern was observed in others; no antagonistic effects were reported in this study.

**Conclusion:** Paroxetine exhibits not only intrinsic antifungal activity but also potential synergistic effects with fluconazole in restoring sensitivity in resistant *C. albicans* isolates. This combination could be considered a potential adjuvant therapeutic strategy for managing resistant fungal infections. Further molecular studies are recommended to elucidate the precise mechanisms underlying this synergy.

**Key words:** Paroxetine, Fluconazole, *Candida albicans*, Drug resistance, Synergy

**Received:** 11.05.2026 **Revised**: 13.08.2026 **Accepted:** 15.09.2026

**How to cite**: Momeni E, Taghavipour H, Alimoradian A, Didehdar M, Safari M, Roghani A. Antifungal Activity of Paroxetine and Fluconazole against Fluconazole-Resistant *Candida albicans*. J Isfahan Dent Sch 2026; 22 (2): 113- 20.

مقاله اصیل پژوهشی

10.22122/jids.v22.i2.0113

مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان

۱۴۰۵؛ ۲۲ (۲): ۱۱۳ تا ۱۲۰

# فعالیت ضدقارچی پاروکستین و فلوکونازول علیه *کاندیدا آلبیکنس* مقاوم به فلوکونازول

احسان مومنی [۱]

حسام‌الدین تقوی‌پور [۲]

عباس علی‌مرادیان [۳]

مجتبی دیده‌دار [۴]

ملیحه صفری [۵]

آرمان روغنی [۶]

۱. استادیار، گروه طب دهان و فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۲. دانشجوی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۳. گروه داروشناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۴. گروه میکولوژی و پارازیت‌شناسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۵. استادیار آمار زیستی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
۶. **نویسنده مسؤول:** استادیار، گروه طب دهان و فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
Email: armanroghani1979@gmail.com

## چکیده

**مقدمه:** عفونت‌های قارچی ناشی از *کاندیدا آلبیکانس* به دلیل مکانیسم‌های مقاومتی پیچیده، یک چالش بالینی جدی هستند. بازنشانی دارو (Drug Repositioning) راهکاری نوین برای غلبه بر این مقاومت است. این مطالعه با هدف بررسی اثر ضدقارچی پاروکستین به تنهایی و در ترکیب با فلوکونازول بر روی جدایه‌های بالینی *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی تجربی- آزمایشگاهی که در آزمایشگاه میکروب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی اراک در سال ۱۴۰۴ انجام شد، حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) پاروکستین و فلوکونازول به‌تنهایی و در ترکیب با یکدیگر، با استفاده از روش میکرودایلوشن براث و طبق دستورالعمل‌های CLSI تعیین گردید. تعامل دارویی بر اساس محاسبه شاخص غلظت بازدارندگی کسری (FICI) ارزیابی شد و تفاوت معنی‌داری میانگین MICها با استفاده از آزمون‌های آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و سطح معنی‌داری $P < ۰۵/۰$ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که پاروکستین به‌تنهایی دارای فعالیت ضدقارچی علیه سویه‌های مقاوم است. در ترکیب با فلوکونازول، افزودن غلظت‌های زیر- مهارکنندگی پاروکستین منجر به کاهش معنی‌دار میانگین MIC فلوکونازول گردید ($P < ۰/۰۰۱$) تحلیل شاخص FICI نشان داد که در بخشی از جدایه‌ها اثر هم افزایی (FICI ≤ ۰/۵) رخ داده و در سایر موارد الگوی تعامل «بی‌تفاوت» مشاهده شد؛ همچنین هیچ‌گونه اثر آنتاگونیستی در این مطالعه گزارش نگردید.

**نتیجه‌گیری:** پاروکستین نه تنها دارای فعالیت ضدقارچی ذاتی است، بلکه در ترکیب با فلوکونازول پتانسیل هم‌افزایی برای بازگرداندن حساسیت سویه‌های مقاوم *کاندیدا آلبیکانس* را دارد. این ترکیب می‌تواند به عنوان یک استراتژی درمان کمکی (Adjuvant) جهت مدیریت عفونت‌های قارچی مقاوم مورد توجه قرار گیرد. مطالعات مولکولی برای تبیین دقیق مکانیسم‌های هم‌افزایی توصیه می‌شود.

**کلید واژه‌ها:** پاروکستین؛ فلوکونازول؛ *کاندیدا آلبیکانس*؛ مقاومت دارویی؛ هم‌افزایی

**تاریخ ارسال: ۱۴۰۵/۰۲/۲۱** **تاریخ اصلاح: ۱۴۰۵/۰۵/۲۲** **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۲۴**

**استناد به مقاله:** مومنی احسان، تقوی‌پور حسام‌الدین، علی‌مرادیان عباس، دیده‌دار مجتبی، صفری ملیحه، روغنی آرمان. فعالیت ضدقارچی پاروکستین و فلوکونازول علیه *کاندیدا آلبیکنس* مقاوم به فلوکونازول. مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان. ۱۴۰۵؛ ۲۲ (۲): ۱۱۳- ۱۲۰.

## مقدمه

عفونت‌های قارچی ناشی از گونه‌های کاندیدا، به‌ویژه *کاندیدا آلبیکانس*، به عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های بالینی در طب مدرن شناخته می‌شوند (۱). این ارگانیسم فرصت‌طلب در بیماران دچار نقص ایمنی، دریافت‌کنندگان پیوند، و بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه، می‌تواند منجر به عفونت‌های سیستمیک با نرخ مرگ‌ومیر بالا شود. *کاندیدا آلبیکانس* به دلیل قابلیت بالای تطبیق‌پذیری، توانایی تشکیل بیوفیلم‌های مستحکم بر روی سطوح بیولوژیک و پروتزهای دندانی را دارد که این ویژگی نه تنها باعث افزایش پایداری آن در محیط‌های مختلف می‌شود، بلکه سد دفاعی محکمی در برابر نفوذ داروهای ضدقارچی ایجاد می‌نماید (۲، ۳).

در دهه‌های اخیر، فلوکونازول به عنوان خط اول درمان در بسیاری از عفونت‌های قارچی به دلیل اثربخشی بالا، هزینه‌ی مناسب و پروفایل ایمنی مطلوب، جایگاه ویژه‌ای داشته است (۴). با این حال، استفاده‌ی گسترده و مکرر از این دارو، فشار انتخابی شدیدی ایجاد کرده که منجر به ظهور و گسترش سویه‌های مقاوم شده است (۵). مکانیسم‌های مقاومت *کاندیدا آلبیکانس* به فلوکونازول بسیار پیچیده است و شامل تغییر در بیان ژن‌های هدف، جهش در آنزیم‌های دخیل در مسیر بیوسنتز ارگوسترول، و به‌ویژه افزایش فعالیت پمپ‌های خروجی (Efflux Pumps) است که باعث دفع دارو از سلول قارچ و کاهش غلظت درون‌سلولی آن می‌شود.

با توجه به محدودیت سبد داروهای ضدقارچی موجود و فرآیند طولانی و پرهزینه کشف داروهای جدید، استراتژی «بازنشانی دارو (Drug Repositioning)» به عنوان یک رویکرد نوین و مقرون‌به‌صرفه برای غلبه بر مقاومت‌های دارویی مورد توجه قرار گرفته است (۷). در این میان، داروهای ضدافسردگی، از جمله مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) SSRIs نظیر پاروکستین و فلوکستین، به دلیل پروفایل فارماکوکینتیک شناخته‌شده و ایمنی نسبی، کاندیداهای مناسبی برای بازنشانی محسوب می‌شوند (۸).

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که برخی از این داروها دارای فعالیت‌های ضد میکروبی ذاتی هستند و می‌توانند با تداخل در مکانیسم‌های پمپ‌های خروجی یا تغییر نفوذپذیری غشای سلولی، نفوذ و اثرگذاری داروهای ضدقارچی را در سویه‌های مقاوم افزایش دهند (۹، ۱۰).

علی‌رغم گزارش‌های پراکنده درباره اثرات ضدقارچی برخی SSRIها، هنوز شواهد قطعی و بالینی کافی درباره ترکیب پاروکستین با فلوکونازول علیه سویه‌های مقاوم کاندیدا آلبیکانس وجود ندارد. با توجه به نیاز مبرم به راهکارهای درمانی جدید برای مدیریت عفونت‌های مقاوم، این مطالعه با هدف ارزیابی اثر ضدقارچی پاروکستین به تنهایی و در ترکیب با فلوکونازول بر روی جدایه‌های بالینی مقاوم طراحی و اجرا گردید تا پتانسیل کاربرد این ترکیب به عنوان یک استراتژی درمان کمکی (Adjuvant Therapy) مورد سنجش قرار گیرد. فرضه صفر این پژوهش بر این است که اضافه کردن پاروکستین به فلوکونازول، تأثیری در افزایش قدرت مهارکنندگی بر روی سویه‌های مورد مطالعه ایجاد نمی‌کند.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه یک پژوهش تجربی آزمایشگاهی (in vitro) است که در آزمایشگاه میکروب شناسی دانشگاه علوم پزشکی اراک با کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1402.048 در سال ۱۴۰۴ انجام شده و با هدف ارزیابی اثرات ضدمیکروبی و هم‌افزایی داروی پاروکستین در ترکیب با فلوکونازول بر روی جدایه‌های بالینی *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول انجام شد. تمامی مراحل آزمایشگاهی در شرایط کنترل‌شده و با رعایت پروتکل‌های استاندارد استریل صورت گرفت.

آماده‌سازی سویه‌ها: ۲۸ نمونه *کاندیدا آلبیکانس* با مقاومت تأییدشده به فلوکونازول، از کلکسیون میکروبی تهیه گردیدند. جهت اطمینان از خلوص و گونه‌شناسی، تست‌های بیوشیمیایی مانند (Germ tube test) انجام شد. جدایه‌ها در محیط سابورو دکستروز آگار (SDA) کشت داده و تا زمان استفاده در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

مطالعه به صورت آزمایشگاهی (in vitro) و تجربی انجام شده است .در این مطالعه، از گونه‌های استاندارد قارچ *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول که به‌صورت بالینی جدا شده‌اند، استفاده شده است.

معیار ورود: جدایه‌های بالینی *کاندیدا آلبیکانس* که بر اساس آزمایش‌های تعیین حساسیت دارویی، مقاومت قطعی آن‌ها به فلوکونازول تأیید شده است.

معیار خروج: جدایه‌های دارای آلودگی میکروبی ثانویه (باکتریایی یا قارچی غیرکاندیدا) و نمونه‌هایی که در محیط کشت اولیه رشد کافی یا ثبات ژنتیکی برای انجام تست‌های MIC نداشتند.

تهیه‌ی داروهای ضدقارچی: پودر خالص پاروکستین هیدروکلراید و فلوکونازول از شرکت (Sigma-Aldrich سنت لوئیس، آمریکا) تهیه گردید. محلول‌های استوک طبق دستورالعمل سازنده آماده شدند. جهت محیط کشت، از محیط مایع (RPMI-1640 ساخت شرکت ایبرسکو /Ibresco، تهران، ایران) که حاوی گلوکز بوده و فاقد بی‌کربنات سدیم است، استفاده شد. همچنین برای تنظیم pH محیط در محدوده‌ی ۰/۷ ± ۰/۱ از بافر MOPS (ساخت شرکت ایبرسکو Ibresco/، تهران، ایران) استفاده گردید تا شرایط استاندارد آزمایشگاهی فراهم شود.

تعیین حداقل غلظت مهارکنندگی MIC ( Minimum Inhibitory concentration): تعیین حساسیت ضدقارچی با استفاده از روش میکرودایلوشن براث و بر اساس دستورالعمل استاندارد CLSI M27-A3 انجام شد. غلظت‌های سریال دوتایی از داروها به صورت جداگانه و ترکیبی در پلیت‌های ۹۶ چاهکی قرار گرفتند. سوسپانسیون قارچی با غلظت نهایی $1\times10^{3}$ تا ۵ تهیه و به چاهک‌ها اضافه شد. پلیت‌ها در انکوباتور در دمای ۳۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت انکوبه شدند. میزان رشد قارچ با استفاده از دستگاه Microplate Spectrophotometerدر طول موج ۵۳۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) به عنوان کمترین غلظتی از دارو تعریف شد که منجر به مهار کامل رشد ظاهری (یا کاهش حداقل ۵۰ درصدی کدورت) در مقایسه با چاهک کنترل (بدون دارو) می‌گردد.

ارزیابی اثرات هم‌افزایی (Synergy): جهت بررسی تعامل دارویی بین پاروکستین و فلوکونازول، شاخص غلظت بازدارندگی کسری ( Fractional Inhibitory Concentration Index) FICI بر اساس فرمول زیر محاسبه گردید:

FICI = (MIC combination / MIC paroxetine alone) + (MIC combination / MIC fluconazole alone)

نتایج بر اساس مقادیر FICI ≤ ۰/۵ به عنوان هم‌افزایی (Synergy) ۰/۵ < FICI ≤ ۴/۰ به عنوان اثر بی‌تفاوت (Indifference) و FICI > ۴/۰ به عنوان آنتاگونیسم (Antagonism) تفسیر شدند.

داده‌های حاصل از آزمایش‌ها در سه نوبت تکرار شد تا دقت یافته‌ها تضمین گردد. نتایج با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۷ ( version 27, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه‌ی میانگین MICها در گروه‌های مختلف از آزمون‌های آماری پارامتریک (مانند T-test مستقل) یا غیرپارامتریک مانند Mann-Whitney بسته به توزیع داده‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها کمتر از P < ۰/۰۵ در نظر گرفته شد (جدول ۱).

## یافته‌ها

در این مطالعه، پتانسیل ضدمیکروبی پاروکستین و تعامل آن با فلوکونازول در برابر جدایه‌های بالینی *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول مورد ارزیابی قرار گرفت. تمامی جدایه‌های انتخاب‌شده، در تست‌های اولیه‌ی حساسیت‌سنجی، الگوی مقاومت به فلوکونازول را مطابق با دستورالعمل‌های استاندارد نشان دادند.

۱- بررسی فعالیت ضدقارچی پاروکستین (تک‌درمانی): در ارزیابی فعالیت ضدقارچی پاروکستین به‌تنهایی، نتایج به‌دست‌آمده از روش میکرودایلوشن براث نشان داد که این دارو قادر به مهار رشد جدایه‌های بالینی است. محدوده

جدول ۱: متغیرهای پژوهش، تعاریف عملیاتی و مقیاس اندازه‌گیری آنها

| نام متغیر | تعریف (کاربردی و علمی) | نوع متغیر: بر اساس اهداف تحقیق | | | | بر اساس نوع متغیر | | مقیاس متغیر: کیفی | | کمی | | واحد اندازه‌گیری متغیر |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | مستقل | وابسته | زمینه‌ای | مداخله‌گر | کمی گسسته | کمی پیوسته | کیفی | اسمی | رتبه‌ای | فاصله‌ای | نسبتی | |
| نوع دارو | | * | | | | | | * | * | | | | پاروکستین، ترکیب فلوکنازول و پاروکستین |
| میزان کدورت چاهک‌ها | | | * | | | | | * | | * | | | دارد/ندارد |
| MIC | | | * | | | | | * | | * | | | بر اساس غلظت‌های مورد ارزیابی |

غلظت‌های مهارکنندگی (MIC) پاروکستین برای جدایه‌های مورد مطالعه ب۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین شد و میانگین MIC معادل ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر گزارش گردید. مشاهده‌ها حاکی از آن بود که با افزایش غلظت پاروکستین، میزان کدورت چاهک‌ها در مقایسه با کنترل منفی کاهش یافته که نشان‌دهنده فعالیت مهاری وابسته به دوز این ترکیب است.

۲- ارزیابی اثر ترکیب پاروکستین و فلوکونازول: هنگامی که پاروکستین در ترکیب با فلوکونازول استفاده شد، تغییرات محسوسی در پروفایل حساسیت جدایه‌ها مشاهده گردید. نتایج نشان داد که افزودن غلظت‌های زیر-مهارکنندگی پاروکستین به محیط کشت، منجر به کاهش میانگین MIC فلوکونازول از ۳۲ به ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر گردید. این کاهش در تمامی جدایه‌های مقاوم مورد آزمایش مشاهده شد و نشان‌دهنده‌ی تغییر در الگوی پاسخ به دارو در حضور ترکیب هم‌زمان است ( جدول ۲).

۳- تحلیل شاخص هم‌افزایی (FICI): به‌منظور بررسی تعامل بین پاروکستین و فلوکونازول، اثر ترکیبی این دو دارو مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که استفاده هم‌زمان از پاروکستین در کنار فلوکونازول، موجب کاهش MIC فلوکونازول گردیده و این ترکیب در تمامی جدایه‌های مورد مطالعه، اثر هم‌افزایی ( Synergistic effect) بر مهار رشد *کاندیدا آلبیکنس* نشان داد. این الگو بیانگر تقویت عملکرد ضدقارچی فلوکونازول در حضور پاروکستین است.

۴- تحلیل آماری یافته‌ها: جهت بررسی اعتبار تغییرات مشاهده شده در MIC، تحلیل‌های آماری با استفاده از آزمون Independent T-test انجام شد. مقایسه میانگین‌های گروه‌های «تک‌درمانی» و «ترکیب‌درمانی» نشان داد که کاهش MIC فلوکونازول در حضور پاروکستین از نظر آماری دارای معنی‌داری بالایی است ($P < ۰/۰۰۱$) این یافته‌ها حاکی از آن است که تغییرات ایجاد شده در حساسیت قارچی، ناشی از خطاهای آزمایشگاهی نبوده و تغییر آماری معناداری در سطح اطمینان ٪۹۵ محسوب می‌شود.

جدول ۲: مقایسه‌ی حداقل غلظت مهاری نمونه‌ها در سه گروه و در رقت‌های مختلف

| گروه | رقت ۱ | رقت ۲ | رقت ۳ | رقت ٤ | رقت ٥ | رقت ٦ | رقت ۷ | رقت ۸ | رقت ۹ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| فلوکونازول | ۱۲۸ | ۶۴ | ۳۲ | ۱۶ | ۸ | ۴ | ۲ | ۱ | ۰/۵ |
| | √ | √ | √ | × | × | × | × | × | × |
| پاروکستین | ۲۰۰ | ۱۰۰ | ۵۰ | ۲۵ | ۱۲/۵ | ۶/۲۵ | ۳/۱۲ | ۱/۵۶ | ۰/۷۸ |
| | √ | √ | × | × | × | × | × | × | × |
| پاروکستین + فلوکونازول | √ | √ | √ | √ | × | × | × | × | × |
| | √ | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | √ | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | √ | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | √ | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | √ | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | √ | × | × | × | × | × | × | × | × |
| | √ | × | × | × | × | × | × | × | × |

## بحث

در مطالعه‌ی حاضر، پتانسیل ضدمیکروبی پاروکستین، به عنوان یک مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)، علیه جدایه‌های بالینی *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌های ما نشان داد که پاروکستین دارای فعالیت ضدقارچی ذاتی است و در ترکیب با فلوکونازول، اثر هم‌افزایی قابل‌توجهی ایجاد می‌کند (۱۱، ۱۲). این نتیجه، فرضیه بازنشانی دارو را تأیید می‌کند که بر اساس آن، داروهای غیرآنتی‌بیوتیک می‌توانند به عنوان «Helper Compounds» در درمان عفونت‌های مقاوم عمل کنند (۱۳).

از منظر مکانیسم عملکردی، به نظر می‌رسد که پاروکستین با مداخله در پمپ‌های خروجی در غشای سلولی کاندیدا، نفوذ و تجمع فلوکونازول را در سلول قارچ افزایش می‌دهد (۱۲). مطالعات مولکولی نشان داده‌اند که مقاومت به آزول‌ها در *کاندیدا آلبیکانس* اغلب با افزایش بیان ژن‌های کدکننده این پمپ‌ها همراه است (۱۱)؛ بنابراین اثر مهارکنندگی پاروکستین می‌تواند حساسیت دارویی را در سویه‌های مقاوم بازگرداند.

یافته‌های ما با مطالعاتی که فعالیت SSRIها را علیه گونه‌های مختلف مخمری گزارش کرده‌اند، همسو بود (۱۷). همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که ترکیب داروهای ضدافسردگی با سایر عوامل ضدمیکروبی، الگوی هم‌افزایی مشابهی را نشان می‌دهد (۱۸). علاوه بر اثر بر پمپ‌های خروجی، شواهد بیانگر آن است که این داروها ممکن است بر نفوذپذیری غشای سلولی نیز تأثیرگذار باشند که این امر به نوبه خود، کارایی داروهای ضدقارچی را دوچندان می‌کند.

علاوه بر فعالیت ضدقارچی، شواهد نشان می‌دهد که این داروها ممکن است در کاهش تشکیل بیوفیلم نیز نقش داشته باشند (۱۹). توانایی کاندیدا در تشکیل بیوفیلم، یکی از عوامل اصلی پایداری عفونت و شکست درمان است؛ به‌ویژه آنکه نفوذ داروهای معمول به ساختارهای بیوفیلمی با چالش‌های ساختاری مواجه است (۲۰). در نهایت، با وجود نتایج امیدوارکننده در محیط آزمایشگاهی، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی، بررسی دقیق‌تری بر روی تغییرات بیان ژن‌های درگیر در مقاومت انجام پذیرد.

با وجود نتایج مثبت به‌دست‌آمده، این مطالعه دارای محدودیت‌هایی است که باید در تفسیر یافته‌ها مورد توجه قرار گیرد .نخست، این پژوهش به‌صورت (in vitro) در محیط آزمایشگاهی انجام شده است و نتایج آن لزوماً بیانگر

اثربخشی ۱۰۰ درصدی در مدل‌های (in vivo موجود زنده) نیست، چرا که فاکتورهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک بدن پیچیدگی‌های بیشتری دارند. دوم، تعداد جدایه‌های بالینی بررسی‌شده در این مطالعه محدود بوده و پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی با حجم نمونه بالاتر و تنوع ژنتیکی بیشتر صورت گیرد. سوم، مکانیسم مولکولی دقیق اثر هم‌افزایی (مانند بررسی بیان ژن‌های پمپ‌های خروجی Candida Drug Resistance Efflux Pumps یا CDR Multidrug Resistance Efflux Pumps یا MDR در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت که می‌تواند موضوع جذابی برای پژوهش‌های آتی جهت تبیین دقیق‌تر نحوه عملکرد پاروکستین بر سویه‌های مقاوم باشد.

## نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که پاروکستین، به عنوان یک مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI)، دارای فعالیت ضدقارچی ذاتی و مؤثری علیه جدایه‌های بالینی *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول است. نتایج ما حاکی از آن است که استفاده از پاروکستین در ترکیب با فلوکونازول، نه‌تنها باعث کاهش قابل‌توجه حداقل غلظت مهارکنندگی (MIC) فلوکونازول می‌شود، بلکه با ایجاد اثرات هم‌افزایی (Synergy) قوی، پتانسیل بازگرداندن حساسیت سویه‌های مقاوم به این داروی آزولی را دارد.

این رویکرد که در قالب استراتژی نوین «بازنشانی دارو» (Drug Repositioning)طبقه‌بندی می‌شود، راهکاری هوشمندانه و مقرون‌به‌صرفه برای مواجهه با چالش جهانی مقاومت‌های دارویی در عفونت‌های قارچی است. شواهد آزمایشگاهی ما نشان می‌دهد که پاروکستین احتمالاً با مداخله در مکانیسم‌های دفاعی قارچ، از جمله فعالیت پمپ‌های خروجی دارو، نقش مؤثری در غلبه بر مقاومت ایفا می‌کند.

با توجه به داده‌های به‌دست‌آمده، پاروکستین می‌تواند به عنوان یک گزینه درمانی کمکی (Adjuvant) در مدیریت بالینی عفونت‌های قارچی مقاوم مورد توجه قرار گیرد که این امر نه‌تنها منجر به بهبود نتایج درمانی می‌شود، بلکه می‌تواند با کاهش دوز مصرفی داروهای ضدقارچی اصلی، عوارض جانبی سیستمیک را نیز کاهش دهد. در نهایت، با توجه به نتایج امیدوارکننده در محیط آزمایشگاه، پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی بر روی مکانیسم‌های دقیق مولکولی (مانند بررسی بیان ژن‌های مقاومت) و ارزیابی کارآیی این ترکیب در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی متمرکز گردد تا امکان انتقال این یافته‌ها به پروتکل‌های درمانی فراهم شود.

## سپاسگزاری

بدین‌وسیله از دانشگاه علوم پزشکی اراک و تمامی افرادی که در انجام این پژوهش همکاری و حمایت کردند، صمیمانه قدردانی می‌کنیم.

## References

1. Pfaller MA, Andes DR, Diekema DJ, Horn DL, Reboli AC, Rotstein C, et al. Epidemiology and Outcomes of Invasive Candidiasis Due to Non-albicans Species of Candida in 2,496 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) Registry 2004–2008. PloS One 2014; 9(7): e101510.
2. Giacobbe DR, Maraolo AE, Simeon V, et al. Changes in the relative prevalence of candidaemia due to non-albicans Candida species in adult in-patients: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. Mycoses 2020; 63(4): 334-42.
3. Shin JH, Kee SJ, Shin MG, Kim SH, Shin DH, Lee SK, et al. Biofilm production by isolates of Candida species recovered from nonneutropenic patients: comparison of bloodstream isolates with isolates from other sources. J Clin Microbiol 2002; 40(4): 1244-8.
4. Govindarajan A, Bistas KG, Ingold CJ, Aboeed A. Fluconazole. StatPearls (Internet): StatPearls Publishing; 2021.
5. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective. Infect Drug Resist 2017; 10: 237-45.
6. Nishimoto AT, Sharma C, Rogers PD. Molecular and genetic basis of azole antifungal resistance in the opportunistic pathogenic fungus Candida albicans. J Antimicrob Chemother 2020; 75(2): 257-70.

7. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Curr Opin Microbiol 2019; 51: 72-80.
8. Costa Silva RA, da Silva CR, de Andrade Neto JB, da Silva AR, Campos RS, Sampaio LS, et al. In vitro anti-Candida activity of selective serotonin reuptake inhibitors against fluconazole-resistant strains and their activity against biofilm-forming isolates. Microb Pathog 2017; 107: 341-8.
9. Oliveira AS, Gaspar CA, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Anti-Candida activity of fluoxetine alone and combined with fluconazole: a synergistic action against fluconazole-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(7): 4224-6.
10. Moraes DC, Ferreira-Pereira A. Insights on the anticandidal activity of non-antifungal drugs. J Mycol Med 2019; 29(3): 253-9.
11. Morschhäuser J. The genetic basis of fluconazole resistance development in Candida albicans. Biochim Biophys Acta 2002; 1587(2-3): 240-8.
12. Kaatz GW, Moudgal VV, Seo SM, Hansen JB, Kristiansen JE. Phenylpiperidine selective serotonin reuptake inhibitors interfere with multidrug efflux pump activity in Staphylococcus aureus. Int J Antimicrob Agents 2003; 22(3): 254-61.
13. Donlin MJ, Meyers MJ. Repurposing and optimization of drugs for discovery of novel antifungals. Drug Discov Today 2022; 27(7): 2008-14.
14. Gao Y, Li H, Liu S, Zhang X, Sun S. Synergistic effect of fluconazole and doxycycline against Candida albicans biofilms resulting from calcium fluctuation and downregulation of fluconazole-inducible efflux pump gene overexpression. J Med Microbiol 2014; 63(7): 956-61.
15. Ajetunmobi OH, Badali H, Romo JA, Ramage G, Lopez-Ribot JL. Antifungal therapy of Candida biofilms: Past, present and future. Biofilm 2023; 5: 100126.
16. Pesee S, Angkananuwat C, Tancharoensukjit S, Muanmai S, Sirivan P, Bubphawas M, Tanarerkchai N. In vitro activity of Caspofungin combined with Fluconazole on mixed Candida albicans and Candida glabrata biofilm. Med Mycol 2016; 54(4): 384-93.
17. Foletto VS, da Rosa TF, Serafin MB, Bottega A, Franco LN, de Paula BR, Hörner R. Repositioning of antidepressant drugs and synergistic effect with ciprofloxacin against multidrug-resistant bacteria. World J Microbiol Biotechnol 2021; 37(3): 53.
18. Alkhalifa BA, Bulatova NR, abuRokba W, Darwish RM. Serotonin reuptake inhibitors effect on fluconazole activity against resistant Candida glabrata strains. J Glob Antimicrob Resist 2022; 29: 49-54.
19. Menezes RT, Pereira TC, Junqueira JC, Oliveira LD, Scorzoni L. Synergistic combination of duloxetine hydrochloride and fluconazole reduces the cell growth and capsule size of Cryptococcus neoformans. An Acad Bras Cienc 2022; 94(2): e20211021.
20. Lass-Flörl C, Dierich M, Fuchs D, Semenitz E, Jenewein I, Ledochowski M. Antifungal properties of selective serotonin reuptake inhibitors against Aspergillus species in vitro. J Antimicrob Chemother 2001; 48(6): 775-9.