م**قاله پژوهشی** مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان دوره نهم، شماره سوم، پاییز ۱۳۸۹، ۲۲۰–۲۱۰

مقایسه اثربخشی داروهای کلوتریمازول، فلوکونازول و نیستاتین بر علیه گونههای کاندیدای جدا ِشده از واژینیتهای کاندیدایی در محیط آزمایشگاه در شیراز ۱۳۸۷

كيوان پاكشير '، <u>مرضيه اكبرزاده'</u>، بتول بنيادپور"، عبدالعلى محققزاده ⁴

دريافت مقاله: ۸۸/۳/۳۱ ارسال مقاله به نويسنده جهت اصلاح: ۸۸/۸/۲۵ دريافت اصلاحيه از نويسنده: ۸۹/۲/۲۲ پذيرش مقاله: ۸۹/۳/۱۹

چکیده

زمینه و هدف: شیوع کاندیدیازیس واژن در مطالعات مختلف، ۲۷٪– ۴/۸٪ گزارش شده است. در درمان واژینیت کاندیدایی، ترکیبات گروه آزول موضعی، از جمله کلوتریمازول، قابل دسترسترین شیوه درمان است. مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان حساسیت گونههای کاندیدا، نسبت به داروهای رایج در درمان واژینیت کاندیدیازیس نظیر فلوکونازول، کلوتریمازول و نیستاتین طراحی شده است.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی در مدت ۷ ماه (پاییز ۱۳۸۶ لغایت بهار ۱۳۸۷)، بر روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به عفونت کاندیدایی انجام شده است. تفکیک گونه ها بر اساس آزمایشهای جرم تیوب، کروم آگار و کلامیدوسپور صورت گرفت. از روش دیسک دیفیوژن جهت تعیین حساسیت دارویی استفاده شد. در پایان مرحله انکوباسیون، قطر هاله عدم رشد اطراف دیسکها اندازه گیری و با یکدیگر مقایسه شدند.

یافتهها: گونههای شناسایی شده در آزمایش کروم آگار شامل کاندیدا آلبیکانس (۴۶/۶)، کاندیدا گلابراتا و سایر غیرآلبیکانسها (۲۱/۹)، کاندیدا تروپیکالیس (۸/۶) و کاندیدا کروزیی (۲/۹٪) بودند. نود و چهار درصد کل نمونههای کاندیدا داروی کلوتریمازول، ۵۵٪ به داروی فلوکونازول و ۹۹٪ به نیستاتین حساس بودهاند. همچنین ۴۳/۸٪ از نمونههای کاندیدا آلبیکانس به داروی فلوکونازول حساس و ۲۶٪ مقاوم بودهاند. در نوع غیر آلبیکانس ۱۸٪ به فلوکونازول مقاومت نشان دادند. نتیجه گیری: با توجه به حساسیت بالای نیستاتین (۹۹٪) در مقایسه با کلوتریمازول و فلوکونازول در محیط آزمایشگاه نسبت به گونههای کاندیدای جدا شده از واژینیتهای کاندیدایی، به نظر میرسد که نیستاتین می تواند در درمان واژینیت ناشی از انواع گونههای مقاوم کاندیدا مناسب باشد.

واژههای کلیدی: فلوکونازول، کلوتریمازول، نیستاتین، واژینیت کاندیدایی

۱- دانشیار گروه آموزشی انگلشناسی و قارچشناسی، مرکز تحقیقات علوم پایه در بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲- (نویسنده مسئول) مربی گروه آموزشی مامایی، دانشکده پرستاری- مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تلفن :۲۰۲۱-۹٤۷٤۲۰ دورنگار: ۲۰۷۱-۹٤۷٤۲۰، پست الکترونیک: ۳۷۱۱-۹۶۷۲۰، پست الکترونیک

٣- مربى گروه أموزشي مامايي، دانشگاه آزاد اسلامي شهر بابک

٤- دانشيار گروه آموزشي فارماكوگنوزي، دانشكده داروسازي، دانشگاه علوم پزشكي شيراز

کیوان پاکشیر و همکاران

مقدمه

واژینیت کاندیدایی، دومین علت شایع عفونت مجاری تناسلی در زنان است که اغلب به وسیله قارچ فرصتطلب کاندیدا آلبیکانس ایجاد میشود [۲-۱]. نزدیک به ۴۵٪ از زنان، دو بار در سال یا بیشتر، این بیماری را تجربه میکنند. خوشبختانه تعداد اندکی از بیماران دچار عود بیماری و عفونت مزمن میشوند [۳].

Ferris و همکاران شیوع واژینیت کاندیـدیایی را ۲۰٪ (۲۰ همکاران شیوع واژینیت کاندیـدیایی را ۲۰٪ (۴]، Buscemil و همکاران، ۴۲٪ (۶]، Gardner میزان شیوع آن را به ترتیب ۲۵٪ و ۲۷٪ گزارش نمودهانـد (۷–۸]. بـر اساس مطالعـه ، ۱۰٪ شیوع واژینیـت کاندیـدایی ۱۹٪ (۹] و در تحقیـق ، ۱۰٪ مدود است آمده است (۱۰٪).

کاندیدا آلبیکانس در طیف وسیعی از بیماریهای انسان شامل ضایعات سطحی پوست تا عفونتهای منتشر تظاهر می کند [۱۱].

تاکنون بیش از ۲۰۰ سوش از کاندیدا آلبیکانس شناخته شده است. تمامی گونه ها، توانایی کلونیزاسیون را دارا بوده و می توانند باعث واژینیت شوند [۱۲]. سایر گونه های کاندیدا نظیر کاندیدا گلابراتا در ۱۰٪–۵٪ و کاندیدا تروپیکالیس در ۳٪–۱٪ موارد می توانند علایم ولوواژینال ایجاد کنند که به درمان نیز مقاوم هستند [۱۳].

کاندیدا گلابراتا به یکی از شایعترین علی عفونت منتشر کاندیدای خون در سطح دنیا تبدیل شده است که حدود ۱۸٪– ۷/۵٪ موارد را در کشورهای مختلف تشکیل میدهد. تحقیقات نشان میدهند که بیش از ۱۸٪ از موارد عفونت وسیعالطیف، به فلوکونازول مقاوم هستند [۱۴].

انواع نادرتر کاندیدا (۲-۵/۰ درصد موارد) شامل کاندیدا استلاتوئیده (Stellatoidea)، کاندیدا کروزئی (Krusei) وکاندیدا فاماتا (Fomata) میباشند [۱۳]. در درمان واژینیت کاندیدایی، ترکیبات گروه آزول موضعی از جمله کلوتریمازول قابل دسترسترین شیوه درمان هستند [۱۵]. از سایر داروهای آزول موضعی میتوان بوتوکونازول، میکونازول و ترکونازول را نام برد. در حال حاضر میکونازول و ترکونازول را نام برد. در حال حاضر عمده ترین مورد مصرف نیستاتین، معالجه عفونتهای سطحی و یا جلدی است. از ایس دارو در درمان کاندیدیازیس مخاطی همچون عفونتهای واژن و دستگاه گوارش (از دهان تا مقعد) نیز استفاده میشود [۱۶].

کلوتریمازول داروی خارقالعادهای است که دارای فعالیت بیولوژیکی وسیعی علیه درماتوفیتها، مخمرها، قارچهای رشتهای و قارچهای دو شکلی میباشد. به علیت تحریک تکثیر سلولی و افزایش وزن کبد، تجویز خوراکی طولانی مدت کلوتریمازول، موجب تغییراتی در کبد و غدد فوق کلیه میشود [۱۶]. تهوع، استفراغ و اسهال، از عوارض جانبی کلوتریمازول خوراکی، میباشند. گرچه اطلاعات مقایسهای کمی در زمینه مشتقات جدیدتر آزولها مانند تری آزولها (فلوکونازول و ایتراکونازول) وجود دارد اما در مطالعات آزمایشگاهی، کاندیدای مقاوم به کلوتریمازول و نیستاتین بسیار اندک گزارش شده است و هر دو دارو در درمان واژینیت کاندیدیایی مؤثر بودهاند [۱۵].

تعداد عفونتهای ناشی از کاندیدای غیرآلبیکانس ظاهراً در حال افزایش است. کاندیدا گلابراتا یکی از این گونه است که در سالهای اخیر میزان ابتلا به این گونه در بیماریهای انسانی افزایش یافته است. این عفونتها پاسخ ضعیفی به درمان داروهای آزولی از جمله فلوکونازول

میدهند و مقاومت آن به فلوکونازول باعث افزایش احتمال شیوع آن می گردد [۱۷-۱۸]. در این مواقع، درمان با اسید بوریک یا نیستاتین مؤثرتر است. حتی محلول آبی ویوله دوژانسین ۱٪ نیز نقش محدودی در درمان این بیماران دارد [۱۷].

امروزه به موازات افزایش مصرف پیشگیرانه داروهایی نظیر فلوکونازول، گزارشهایی مربوط به افزایش مقاومت به این داروها در برخی از گونههای کاندیدا منتشر میشود [۱۹]. در گزارشهای اخیر ۳/۶٪ موارد کاندیدا آلبیکانس واژینال به فلوکونازول مقاوم بودهاند، در حالی که مقاومت به ایتراکونازول به مراتب بیشتر نیز بوده است (۱۶٪). همچنین تحقیقات در رابطه با افزایش مقاومت کاندیدا به فلوکونازول، افزایش معنیدار به میزان ۱۳٪ را گزارش دادهاند [۲۰–۲۰].

هر چند که ابتلا به گونههای کاندیدای غیر آلبیکانس رو به افزایش است، اکثر انواع غیر آلبیکانس نیز مقاومت بیشتری به آزولها دارند [۲۰،۲۲]. یک توضیح ممکن برای شیوع بیشتر انواع واژینیت غیر آلبیکانس، افزایش مصرف داروهای آزول موضعی بوده است [۲۱].

با توجه به تغییر حساسیت میکروارگانیسمها نسبت به داروهای ضد قارچی و اهمیت درمان سریع واژینیتهای علامتدار و جلوگیری از عود آن، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان حساسیت و مقاومت گونههای کاندیدا نسبت به داروهای رایج در درمان واژینیت کاندیدایی نظیر کلوتریمازول، فلوکونازول و نیستاتین طراحی شده است.

مواد و روشها

این مطالعه تجربی از آبان ۱۳۸۶ لغایت اردیبه شت ۱۳۸۷ انجام گردید، محیط پژوهش درمانگاههای وابسته به

دانشگاه علوم پزشکی شیراز بوده و با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس بلوکی (Randomize complete آماری آنالیز واریانس بلوکی (Block design (Block design مثبت به عنوان حجم نمونه انتخاب گردید. نمونه گیری بر اساس شرح حال و ویژگیهای عفونت کاندیدایی واژینال و پس از کسب رضایت آگاهانه و کتبی از زنان متأهل، جهت جداسازی مخمر کاندیدا انجام گردید.

شرایط ورود به مطالعه:

- ۱. فقدان هرگونه خونریزی واژینال
- عدم ابتلا به بیماری مزمن شناخته شده مثل بیماریهای تضعیف کننده سیستم ایمنی
- ۳. عدم استفاده از داروی گیاهی و شیمیایی مرتبط با
 درمان عفونتهای تناسلی در طی ۲ هفته اخیر
- ۴. تـشخیص عفونـت کاندیـدیایی واژن طبـق آزمـایش
 مستقیم و کشت قارچ
- ۵. عدم استفاده از کرم، شیاف و دوش واژینال طی ۴۸
 ساعت گذشته
- ۶. عدم مصرف آنتیبیوتیک وسیعالطیف در ۲ هفته اخیر در صورت منفی شدن کشت قارچ در محیط سابورو دکستروز آگار و یا منفی شدن آزمایش مستقیم در رنگ آمیزی لام، نمونه از مطالعه خارج میشد.

جهت نمونه گیری، بیمار در وضعیت لیتوتومی قرار گرفته و توسط اسپاکولوم و سواب استریل، از ترشحات واژن نمونهبرداری شد. از هر بیمار ۲ نمونه سواب تهیه گردید که یکی جهت تهیه اسمیر مستقیم و رنگ آمیزی و سوآب دوم جهت کشت در محیط سابورو دکستروز آگار در شرایط استریل مورد استفاده قرار گرفت.

717

جهت شناسایی گونههای قارچ از ۳ روش، تست جـرم تیوب یا لوله زایا، محیط کروموژنیک کـروم آگـار و تـست ایجاد کلامیدوسپور استفاده گردید.

۱- آزمایش لوله زایا: این آزمایش، روش استاندارد طلایی برای تشخیص کاندیدا آلبیکانس میباشد. رویت لوله زایا به نفع کاندیدا آلبیکانس در نظر گرفته شد.

۲- تست کروم آگار: هدف از انجام این آزمایش، تفکیک گونههای کاندیدا بر اساس رنگ تولید شده در کلنی بر روی محیط کروموژنیک میباشد. رنگهای سبز، آبی، سفید، صورتی، ارغوانی و بنفش نشان دهنده گونههای کاندیدا می باشند.

۳- تست کلامیدوسپور: هدف از انجام این آزمایش نیز تشخیص گونههای کاندیدا است. بیش از ۹۰٪ کاندیدا آلبیکانسهای جدا شده، در محیط کورن میل آگار، ایجاد کلامیدوسپور می کنند. کاندیدا آلبیکانس در این محیط علاوه بر کلامیدوسپور، ایجاد هایف کاذب نیز می نماید.

جهت اندازه گیری اثیر ضد قیارچی داروهای کلوتریمازول، فلوکونازول و نیستاتین، از روش دیسک دیفیوژن استفاده شد. ابتدا اقدام به تهیه سوسپانسیون قارچی از هر نمونه بدست آمده از بیماران گردید. سپس غلظت این سوسپانسیونها بر مبنای روش کدورت سنجی ۵/۰ مک فارلند تنظیم و توسط سواب استریل بر روی سطح محیط سابورو دکستروز آگار کشیده شدند.

از دیـسکهای دارویـی کلوتریمازول حاوی ۱۰ میکروگرم/ میکروگرم/ دیسک دارو، فلوکونازول حاوی ۲۵ میکروگرم/ دیسک دارو و نیـستاتین حاوی ۱۰۰ واحـد/ دیـسک دارو شرکت هایمدیا، کـشور هندوسـتان جهـت تعیـین میـزان

حساسیت دارویی استفاده گردید. دیسکها را در شرایط استریل و در مجاورت شعله بر روی محیط آغشته به سوسپانسیون مخمرهای کاندیدا قرارداده و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۴۸-۲۴ ساعت نگهداری شدند. در پایان مرحله انکوباسیون، قطر هاله عدم رشد اطراف دیسکهای دارویی اندازه گیری و با یکدیگر مقایسه شد. حساسیت یا مقاومت نسبت به داروهای ضد قارچ، طبق اندازههای ذکرشده در دفترچه راهنمای شرکت سازنده دیسکها سنجیده شد. در صورت رشد کلنی در داخل هالههای عدم رشد، مقادیر بیشتر از ۲۰٪ رشد نسبت به کلنیهای رشد کرده در محیط کشت نیز به عنوان مقاوم در نظر گرفته شدند.

جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرمافزار SPSS و آزمون مجذور کای و روشهای آمار توصیفی استفاده گردید. سطح معنی داری $p<\cdot \cdot \cdot \circ \circ$ ذکر گردید.

نتايج

در ۱۰۵ نمونه که مورد آزمایش جرم تیوب قرار گرفتند، ۷۴ مورد (۲۹/۵٪) کاندیدا و ۳۱ مورد (۲۹/۵٪) غیر کاندیدا دیده شد. در آزمایش کلامیدوسپور، کاندیدای آلبیکانس ۵۷ (۲۱/۵٪)، مخمر ۲۳ (۲۱/۹٪) و کاندیدای غیرآلبیکانس ۲۵ (۲۳/۸٪) برآورد شد. تعداد گونههای کاندیدای جدا شده با استفاده از آمایش کروم آگار نیز در جدول ۱ نشان داده شده است. ۹۴٪ کل نمونهها به کلوتریمازول، ۵۵٪ به فلوکونازول و ۹۹٪ به داروی نیستاتین حساس بودند.

جدول ۱- توزیع فراوانی ِ رنگهای کلنی انواع کاندیدا بر اساس تست تشخیصی کروم آگار

فراوانی مطلق (درصد)	تست کروم آگار
(<i>۶۶</i> /۶) V •	كانديدا آلبيكانس
(٢١/٩) ٢٣	کاندیدا گلابراتا و سایر غیرآلبیکانسها
(\(\/ \/ \) 9	كانديدا تروپيكاليس
(٢/٩) ٣	كانديدا كروزئي
(۱۰۰) ۱۰۵	جمع

بررسی ارتباط نتیجه آزمایش کلامیدوسپور با نوع ارگانیسم نشان میدهد که ۵۵/۲ از نمونههای آلبیکانس از نظر کلامیدوسپور مثبت بودهاند. در ۱۰/۴٪ نمونهها، هایف کاذب دیده شد و در ۴/۸٪ نیز مخمر گزارش گردید، در حالی که نمونه منفی وجود نداشت. در هیچ یک از نمونههای غیرآلبیکانس، کلامیدوسپور دیده نشد. رابطه معنیداری بین نوع ارگانیسم با نتیجه تست کلامیدوسپور وجود داشت (۲۰/۰۰۱) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه گونه های کاندیدا در آزمایشهای کلامیدوسپور و جرم تیوب

P - Value	منفى	سودوهايف	مخمر	مثبت	كلاميدوسپور
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	جرم تيوب
•/•••	(•)•	(1 • / 4) 1 1	(۴/ A) ۵	(۵۵/۲) ۵۸	آلبيكانس
	(٣/٨) ۴	(۸/۷)٩	(۱۷/۱)۱۸	(·)·	غير آلبيكانس
۱۰۵	(٣/٨) ۴	(19/1) ۲۰	(۲۱/۹) ۲۳	(۵۵/۲) ۵۸	جمع

فاصله اطمینان ۹۵٪ و سطح معنی داری $p<\cdot/\cdot 0$ معنی دار منظور شد. آزمون آماری X^2

کل نمونههای کاندیدا آلبیکانس (۷۴ مورد) و ۲۵ نمونه (۲۳/۸٪) کاندیدا غیرآلبیکانس نسسبت به کلوتریمازول حساس بودند، در حالی که در گروه آلبیکانس هیچ مورد مقاومتی به این دارو وجود نداشت ولی ۷/۵٪ از نوع غیر آلبیکانس، به این دارو مقاومت نشان دادند.

از نمونههای کاندیدا آلبیکانس ۴۳/۸٪ به داروی فلوکونازول حساس و ۲۶/۶٪ مقاوم بودند. در نوع

غیرآلبیکانس، فقط ۱۱/۴٪ حساس و ۱۸٪ از گونههای کاندیدا غیرآلبیکانس به فلوکونازول مقاومت نشان دادند. در این تحقیق ۷۳ مورد (۶۹/۵٪) از نمونههای آلبیکانس و همه نمونههای غیرآلبیکانس به داروی نیستاتین حساس بودند. از نظر آماری ارتباط معنیداری (۱۰/۰۲) بین نوع ارگانیسم با داروهای ضد قارچ وجود داشت به طوری که گونههای غیرآلبیکانس بیش از نوع آلبیکانس نسبت به داروها مقاوم بودند.

کیوان پاکشیر و همکاران

بحث

میزان شیوع واژینیت کاندیدایی در پژوهش حاضر میزان شیوع واژینیت کاندیدایی در پژوهش حاضر ۹/۳ [۲۳] و Mortazavy شیوع واژینیت کاندیدایی ۱۰/۳٪ گزارش شده است [۲۴] که با نتایج این تحقیق مطابقت دارد و علل احتمالی آن، بهبود شرایط بهداشتی زنان در سالهای اخیر نسبت به قبل، درمان کامل عفونت قارچی و از همه مهمتر، افزایش شیوع عفونتهای غیرقارچی میباشد.

در پـژوهش Torabi، شـیوع عفونـت کاندیـدایی ۴/۸. گزارش شده است. علـت آن، انتخـاب تـصادفی بیمـاران از بین مراجعه کنندگان دریافت خدمات تنظیم خـانواده ذکـر شده است که اکثراً نیز شکایتی از بیماری نداشـتهانـد و از طرف دیگر، احتمالاً تفاوت شرایط جغرافیایی مناطقی کـه مطالعه انجام شده، علت بروز اختلاف در نتـایج بـه دسـت آمده، بوده است [۲۵].

در ۱۰۵ نمونه مورد آزمایش که تست کروم آگار انجام شد، ۶۶/۶٪ موارد کاندیدا آلبیکانس بودند.

در تحقیقی که Mohanty و همکاران انجام دادند ۵۰٪ موارد، کاندیدا آلبیکانس، ۱۰/۸٪ کاندیدا آلبیکانس، ۱۰/۸٪ کاندیدا تروپیکالیس و ۳٪ کاندیدا کروزئی گزارش شده است [۲۶]. در مطالعه Grigoriou و همکاران، ۸۱٪ گونهها آلبیکانس و ۱۹٪ غیر آلبیکانس بودند که به ترتیب گلابراتا، پاراپسیلوزیس، گیلرموندی و کروزئی بودهاند [۲۷].

حساسیت نیستاتین، کلوتریمازول و فلوکونازول در مطالعه حاضر نسبت به گونههای کاندیدایی به ترتیب ۹۹، ۹۴ و ۵۵ درصد بود.

در تحقیق Khorsandy و همکاران، نتایج آزمایشگاهی مثبت، یک هفته و یک ماه پس از درمان در گروه درمانی فلوکونازول و کلوتریمازول با یکدیگر اختلاف معنیداری را نشان ندادند، شاید علت اختلاف نتایج این مطالعه با تحقیق حاضر این باشد که فلوکونازول در محیط داخل بدن مؤثرتر از شرایط آزمایشگاهی عمل میکند و مقاومت کمتری از خود نشان میدهد [۲۸، ۲۱-۲۰].

در آنالیز آماری، رابطه معنی داری بین نوع ارگانیسم با نتیجه آزمایش کلامیدوسپور وجود داشت (p<-/۰۰۱).

Oriel و همکاران دریافتند که نیمی از بیماران مورد مطالعه که کشت مثبت قارچ دارند، در لام مستقیم نیز قارچ را نشان میدهند. از این رو، کشت حساس ترین آزمایش تشخیصی میباشد [۲۹].

در تحقیقی که Afsarian بر روی ۳۰۴ کلنی کاندیدا انجام داد، ۲۰۴ مورد آلبیکانس و ۱۰۰ مورد غیرآلبیکانس بودند. از ۱۰۰ مورد کاندیدای غیرآلبیکانس تنها در ۶۴ نمونه، آزمایش مستقیم از نظر وجود عناصر قارچی مثبت بود. ولی از همه ۱۰۰ نمونه کشت شده، قارچ جـدا گردید [۱۹]. بنابراین، بایستی آزمایش مستقیم و کشت، در کنار هم انجام شود تا از داشتن موارد منفی کاذب جلوگیری شود.

نتایج پـژوهش حاضـر نـشاندهنـده بـالابودن میـزان مقاومت نسبت به فلو کونازول در گونههای غیـر آلبیکـانس میباشد.

در مطالعهای، Richter و همکاران نیز به ایس نتیجه رسیدند که آزولها، تأثیر کمتری بر انواع کاندیدای غیرآلبیکانس دارند و داروی نیستاتین بر روی ۹۰٪ افراد مؤثر بوده است. در مطالعه حاضر، همه نمونههای

افزایش مصرف بی رویه داروهای ضد قارچ و درمان طولانی مدت جهت کاندیدای راجعه عنوان شده است [۳۳، ۲۱].

نتيجهگيري

با توجه به مقاومتهای دارویی گونههای قارچ کاندیدا نسبت به داروی فلوکونازول و مشاهده حساسیت فوقالعاده این قارچ به داروی نیستاتین در محیط آزمایشگاه، توصیه میشود اولویت استفاده از داروهای ضد قارچی مورد مطالعه در درمان عفونت کاندیدایی واژن به ترتیب نیستاتین، کلوتریمازول و فلوکونازول باشد. البته اخذ نتایج فوق در محیط انسانی نیاز به بررسی بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

محققین از همکاری ریاست درمانگاههای زنان بیمارستانهای شهید فقیهی، زینبیه و حر ریاحی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز و مرکز پژوهشهای بالینی نمازی کمال تشکر را دارند. کلیه هزینههای این طرح توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، طرح تحقیقاتی شماره پژوهشی تأمین گردیده است.

غیرآلبیکانس و آلبیکانس به جز ۱ مورد، نسبت به داروی نیستاتین حساس بودهاند [۲۱].

در مطالعه Vrablik و همکاران، نیستاتین در ۱۰۰٪ موارد واژینیت کاندیدایی مؤثر بود. مقایسه مقاومت ۱۰ درصدی فلوکونازول و ۲۰ درصدی ایتراکونازول، مؤید ایس مطلب است که نیستاتین میتواند جانشین مناسبی برای فلوکونازول، در درمان واژینیت ناشی از انواع گونههای مقاوم کاندیدا باشد [۳۰].

در مطالعـه Jana cernicka میـزان مقاومـت کاندیـدا آلبیکانس به فلوکونازول ۳/۶٪ گزارش شده اسـت [۳۱] در مطالعه Ozcan و همکاران، همه نمونهها بـه فلوکونـازول و ایتراکونازول حساس بودند، به استثناء ۱ مورد کروزیـی، ۱ مورد گلابراتا و ۱ مورد کاندیـدا آلبیکـانس کـه نـسبت بـه فلوکونازول مقاوم بودند [۳۲].

بین نوع ارگانیسم با داروهای ضد قارچ در این مطالعه از نظر آماری ارتباط معنیداری (p<-/-۲) وجود داشت، به طوری که گونههای غیرآلبیکانس بیش از نوع آلبیکانس نسبت به داروها مقاوم بودند. علت بروز مقاومت نسبت به گونههای آلبیکانس در مطالعه Ashwin و Richter

References

- [1] Sobel JD. Epidemiology and pathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. *AM J Obstet Gynecol* 1985; 152(7pt 2): 924-35.
- [2] Ryan K J, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A. Kistner"s Gynecology and women,s health, 7 th ed, 1999; 18: 477.

- [3] Berek J, Novak S. Gynecology 14th Philadelphia, Lippincott Williams and wilkins, 2007; 16: 545.
- [4] Ferris DG, Hendrich J, Payne PM, Getts A, Rassekh R, Mathis D, et al. Office laboratory diagnosis of vaginitis Clinician-performed tests compared with a rapid nucleic acid hybridization test. *J Fam Pract* 1995; 41(6): 575-81.
- [5] Buscemil L, Arechavala A, Negroni R. Study of acute vulvovaginits in sexual active adult women with special reference to candidosis in patient of the fracisco. J Munis Infection Disease Hospital. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21(4): 177-81.
- [6] Kazmierczak W, Wnek M, Kaminski K.
 Frequency of vaginal infection in pregnancy woman in the department of perinatology and gynecology in zabrze. *Ghnekol Pol* 2004; 75(12): 932-6.
- [7] Gardner WA, Trichomonas vaginalis in the prostate gland. Archpathol Labmed. 1988; 430-2.
- [8] Kette F. Prevalence of 4 agents of sexually transmitted diseases in leucorrhea in Abidgan Bull. Soc Patho Exot 1993; 86: 245-7.

- [9] Aly S, Toyhidy A. Prevalence of candida vaginitis. GHazvin J Med Sci 2000; 13: p: 42-8. [Farsi]
- [10] Asadi A, Rasti S, Arbaby M. Prevalence of Candida vaginitis. Fayze Journal of Medical Science 1997; 1: 21-7. [Farsi]
- [11] Soll R, Galask R, Isley S, Rao TV, Stone D, Hicks J, et al. Switching of candida albicans during successive episods of recurrent vaginits. *J clin. Microbial* 1989; 27(4): 681-90.
- [12] Mending W. Vulvovaginal mycoses. Z Arztol.
 Forbild Qualitatssich 1998; 92(3): 175-9.
- [13] Ahmadi K. Obstetric and gynecology. Novin Medical Publication Tehran 2001. [Farsi]
- [14] Pfaller MA, Diekema DJ. Tewlve years of fluconazole in clinical practice: globale trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of Candida. *J Clin Microbial Infect* 2004; 10 Suppl 1: 11-23.
- [15] Ferahbas A, Koc AN, Uksal U, Aygen E, Mistik S, Yildiz S. Terbinafine versus itraconazole and fluconazole in the treatment

- of Vulvovaginal candidiasis. *Am J Ther* 2006 13(4):332-6.
- [16] Zayni F, Sayad ali mahbod A, Emamy M.
 Medical mycology. Tehran University
 Publication. 1998; p: 265-77. [Farsi]
- [17] Scott GR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF.
 Danforth,s obstetrics and gynecology 9th ed,
 Lippincott Williams 7wilkins, 2003; 32: 5778.
- [18] Aditya K, Daniel N, Terbinafine antifungal agents. J of the American academy of dermatology 1994; 30: 667-700.
- [19] Afsarian MH. Invitro susceptibility of common drag on Candida isolates of Vaginal candidiasis. Submitted to the Graduate studies in partial fulfillment of Requirements for the degree of mater of science in mycology College of health. Tehran University of Medical Sciences 2006. [Farsi]
- [20] Saporiti AM, Gomez D, Levalle S, Galeano M, Davel G, Vivot W, et al. Vaginal candidiasis etiology and sensitivity profile to antifungal agents in clinical use. *Rev Argent Microbial* 2001; 33: 217-22.

- [21] Richter S, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of candida species causing vulvovaginitis & epidemiology of recurrent cases. J Clin Microbial 2005; 43: 2155-62.
- [22] Nucci M, Silveira MI, Spector N, Silveira F, Velasco E, Martins CA, et al. Fungemia in cancer patients in Brazil: predominance of non-albicans species. *Mycopathologia*. 1998; 141:65-8.
- [23] Shatti S. The relation of health behavior with vaginal infection in women referred to family planning clinics of shiraz Submitted to the Graduate studies in partial fulfillment of Requirements for the degree of master of science in nursing Education (public nursing). Fatemeh (P.B.U.H) college of nursing and midwifery. Shiraz university of Medical Sciences.1995. [Farsi]
- [24] Mortazavy R. The relationship between Candida vaginitis and social- economic factors. Submitted to the Graduate studies in partial fulfillment of Requirements for the degree of mater of science in mycology. College of health. Tehran University of Medical Sciences 1991. Number. 1991. [Farsi]

- [25] Torabi M. Amini B. The relation of health behavior with vaginal infection in women referred to family planning clinics of zanjan. zanjan Journal of Medical Science 1996, NO 21. [Farsi]
- [26] Mohanty S, Xess I, Hasan F, Kapil A, Mittal S, Tolosa E. Prevalence & susceptibility to fluconazole of candida species causing vulvovaginitis. *Indian J Med Res* 2007; 126(3): 216-9.
- [27] Grigoriou O, Baka S, Makrakis E, Hassiakos D, Kapparos G, Kouskouni E. Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a university hospital and possible risk factors. Eur J Obstet Gynecol Report Biol 2006; 126 (1): 121-5.
- [28] Khorsandy M. Modares Gilani M, Kosravi A.

 Comparing the effect of fluconazol & clotrimazol on Candida vulvovaginits.

 GHazvin J Med Sci 2000; 14: 25-9. [Farsi]

- [29] Oriel JD, Partridge BM, Denny MJ, Coleman JC. Genital yeast infections. Br Med J 1972; 4(5843): 761-4.
- [30] Vrablik J, Masata J, Jedlickova A, Hajickova M. Prospective study the prevalence of different candida strains and their sensitivity to different antimycotic treatment in women with vulvovaginal candidiasis. *Ceska Gynekol* 2007; 72(1): 27-35.
- [31] Cernicka J, Subik J. Resistance mechanism in fluconazole – resistant candida: International Journal Antimicrobial Agents 2006; (27)5; 403-8
- [32] Ozcan S, Budak F, Yucesoy G. Prevalence, susceptibility profile & proteinase production of yeasts causing vulvovaginitis in Turkish women. APMIS 2005; 114(2): 139-45.
- [33] Ashwin JCH, Rima M, Sarmina H. Rapid testing for vaginal yeast detection. General Gynecology 2007; 196: 309e1- 309e4.

In Vitro Activity and Comparison of Clotrimazol, Fluconazol and Nystatin Against *Candida* Vaginitis Isolates in Shiraz, 2008

K. Pakshir¹, M. Akbarzadeh², B. Bonyadpour³, A.A. Mohagheghzadeh⁴

Received: 21/06/09 Sent for Revision: 16/11/09 Received Revised Manuscript: 12/05/10 Accepted: 19/05/10

Background and Objectives: Infection of vaginal candidiasis has been reported in about 4.8-27 percent of women in different studies. Derivatives of azoles group antifungal in topical forms such as clotrimazole are the most common available medication for the treatment. This study was carried out to determine the antifungal effects of clotrimazole, fluconazole and nystatin on candida isolated from candida vaginitis.

Materials and Methods: In this experimental survey, 105 vaginal candidiasis were identified from autumn 2007 to spring 2008. Germ tube, chromagar and chlamidoconidia tests were used for identification of *candida* species. Evaluation of antifungal activity was performed by disk diffusion method. Inhibition zones around the fluconazole, clotrimazole and nyststin disks were measured and compared.

Results: Candida species were identified as follows: *Candida albicans* (66.6%) *Candida glabrata* and the *Candida* non-albicans isolates (21.9%), *Candida tropicalis* (8.6%), *Candida krusei* (2.9%). Ninety four percent of all samples were sensitive to clotrimazole, 55% to fluconazole and 99% to nystatin respectively. Also 43.8% of samples of Candida albicans were sensetive to fluconazole and 26% were drug resistant. In the non-albicans types 18% showed resistance to fluconazole.

Conclusion: Nystatin had high sensivity (99%) versus clotrimazol and fluconazol in in vitro against candida vaginitis isolates; therefore nystatin could be considered as a good antifungal agent in the resistant cases.

Key words: Fluconazole, Clotrimazole, Nystatin, Candida Vaginitis

Funding: This research was found by Shiraz University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared

Ethical approval: The Ethics Committee of Shiraz University of Medical Sciences approved the study.

¹⁻ Associate Prof., Dept. of Parasitology and Mycology, Center of Basic Research in Infectious Diseases, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

²⁻ Academic Member, Dept. of Midwifery, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁽Corresponding Author) Tel: (0711) 6474254, Fax: (0711) 6474252, E-mail: akbarzadehmarzieh@yahoo.com

³⁻ Academic Member, Dept. of Midwifery, Islamic Azad University, Shahr-e-Baback Branch, Iran

⁴⁻ Associate Prof., Dept. of Pharmacognosy, University of Medical Sciences, Shiraz, Iran