مقاله 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

کیوان پاک‌شیر[۱]، مرضیه اکبرزاده[۲]، بتول بنیادپور[۳]، عبدالعلی محقق‌زاده[٤]

دریافت مقاله: ۸۸/۳/۳۱ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۸/۸/۲۵ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۹/۲/۲۲ پذیرش 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 گونه‌ها 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 اندازه‌گیری و با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها: گونه‌های شناسایی شده در آزمایش کروم آگار شامل کاندیدا آلبیکانس (۶۶/۶٪)، کاندیدا گلابراتا و سایر غیرآلبیکانس‌ها (۲۱/۹٪)، کاندیدا تروپیکالیس (۸/۶٪) و کاندیدا کروزیی (۲/۹٪) بودند. نود و چهار درصد کل نمونه‌ها به 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.

نتیجه‌گیری: 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 می‌تواند 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: ٦٤٧٤٢٥٤-٠٧١١، دورنگار: ٦٤٧٤٢٥٢-٠٧١١، پست الکترونیک: akbarzadehmarzieh@yahoo.com
۳- مربی گروه آموزشی مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی شهر بابک
٤- دانشیار گروه آموزشی فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

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 کاندیدیایی را ۲۰٪ [۴]، Buscemil و همکاران، ۱۷/۴٪[۵]، Kazmierczak ۴۲٪ [۶]، Kette وGardner میزان شیوع آن را به ترتیب ۲۵٪ و ۲۷٪ گزارش نموده‌اند [۸-۷]. بر اساس مطالعه Aly، شیوع واژینیت کاندیدایی ۱۹/۸٪ [۹] و در تحقیق Asadi ۲۶٪-۱۸/۵٪ به دست آمده است [۱۰].

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

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

کاندیدا گلابراتا به یکی از شایع‌ترین علل 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 (۲-۰/۵ 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 عمده‌ترین مورد مصرف نیستاتین، معالجه عفونت‌های سطحی و یا جلدی است. از این 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 علت 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 تری‌آزول‌ها (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 گونه‌ها 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 می‌گردد [۱۸-۱۷]. 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 [۲۱-۲۰].

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 اردیبهشت ۱۳۸۷ انجام گردید، محیط پژوهش درمانگاه‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز بوده و با استفاده از روش آماری آنالیز واریانس بلوکی (Randomize complete Block design) حداقل تعداد ۱۰۵ نمونه مثبت به عنوان حجم نمونه انتخاب گردید. نمونه‌گیری 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
۲. عدم ابتلا به بیماری مزمن شناخته شده مثل بیماری‌های تضعیف‌کننده سیستم ایمنی
۳. عدم استفاده از داروی گیاهی و شیمیایی مرتبط با درمان عفونت‌های تناسلی در طی ۲ هفته اخیر
۴. تشخیص عفونت کاندیدیایی واژن طبق آزمایش 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 رنگ‌آمیزی لام، نمونه از مطالعه خارج می‌شد.

جهت نمونه‌گیری، 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 رنگ‌آمیزی و سوآب دوم جهت کشت در محیط سابورو دکستروز آگار در شرایط استریل مورد استفاده قرار گرفت.

جهت شناسایی گونه‌های قارچ از ۳ روش، تست جرم تیوب یا لوله زایا، محیط کروموژنیک کروم آگار و تست 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 نشان‌دهنده گونه‌های کاندیدا می‌باشند.

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 می‌کنند. کاندیدا آلبیکانس در این محیط علاوه بر کلامیدوسپور، ایجاد هایف کاذب نیز می‌نماید.

جهت اندازه‌گیری اثر ضد قارچی 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 ۰/۵ مک فارلند تنظیم و توسط سواب استریل بر روی سطح محیط سابورو دکستروز آگار کشیده شدند.

از دیسک‌های دارویی کلوتریمازول حاوی ۱۰ میکروگرم/ دیسک دارو، فلوکونازول حاوی ۲۵ میکروگرم/ دیسک دارو و نیستاتین حاوی ۱۰۰ واحد/ دیسک دارو شرکت هایمدیا، کشور هندوستان جهت تعیین میزان 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 سانتی‌گراد به مدت ۴۸-۲۴ ساعت نگهداری شدند. در پایان مرحله انکوباسیون، قطر هاله عدم رشد اطراف دیسک‌های دارویی اندازه‌گیری 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 معنی‌داری $p<۰/۰۵$ ذکر گردید.

نتایج

در ۱۰۵ نمونه که مورد آزمایش جرم تیوب قرار گرفتند، ۷۴ مورد (۷۰/۵٪) کاندیدا و ۳۱ مورد (۲۹/۵٪) غیر کاندیدا دیده شد. در آزمایش کلامیدوسپور، کاندیدا آلبیکانس ۵۷ (۵۴/۳٪)، 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 فراوانیِ رنگ‌های کلنی انواع کاندیدا بر اساس تست تشخیصی کروم آگار

تست کروم آگار	فراوانی مطلق (درصد)
کاندیدا آلبیکانس	۷۰ (۶۶/۶)
کاندیدا گلابراتا و سایر غیرآلبیکانس‌ها	۲۳ (۲۱/۹)
کاندیدا تروپیکالیس	۹ (۸/۶)
کاندیدا کروزئی	۳ (۲/۹)
جمع	۱۰۵ (۱۰۰)

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 ($p<۰/۰۰۱$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه گونه‌های کاندیدا در آزمایش‌های کلامیدوسپور و جرم تیوب

کلامیدوسپور / جرم تیوب	مثبت تعداد (درصد)	مخمر تعداد (درصد)	سودوهایف تعداد (درصد)	منفی تعداد (درصد)	P - Value
آلبیکانس	۵۸ (۵۵/۲)	۵ (۴/۸)	۱۱(۱۰/۴)	۰(۰)	۰/۰۰۰۱
غیرآلبیکانس	۰ (۰)	۱۸(۱۷/۱)	۹(۸/۷)	۴ (۳/۸)	
جمع	۵۸ (۵۵/۲)	۲۳ (۲۱/۹)	۲۰ (۱۹/۱)	۴ (۳/۸)	۱۰۵

فاصله اطمینان ۹۵٪ و سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ معنی‌دار منظور شد.
آزمون آماری X^2

کل نمونه‌های کاندیدا آلبیکانس (۷۴ مورد) و ۲۵ نمونه (۲۳/۸٪) کاندیدا غیرآلبیکانس نسبت به کلوتریمازول حساس بودند، در حالی که در گروه آلبیکانس هیچ مورد مقاومتی به این دارو وجود نداشت ولی ۵/۷٪ 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 ($p<۰/۰۲$) بین نوع ارگانیسم با داروهای ضد قارچ وجود داشت به طوری که گونه‌های غیرآلبیکانس بیش از نوع آلبیکانس نسبت به داروها مقاوم بودند.

بحث

میزان شیوع واژینیت کاندیدایی در پژوهش حاضر ۹/۳٪ بدست آمده است. در مطالعات shatti [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 پژوهش Torabi، شیوع عفونت کاندیدایی ۴/۸٪ گزارش شده است. علت آن، انتخاب تصادفی بیماران از بین مراجعه‌کنندگان دریافت خدمات تنظیم خانواده ذکر شده است که اکثراً نیز شکایتی از بیماری نداشته‌اند و از طرف دیگر، احتمالاً تفاوت شرایط جغرافیایی مناطقی که مطالعه انجام شده، علت بروز اختلاف در نتایج به دست 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 گلابراتا، ۳۵٪ 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 معنی‌داری بین نوع ارگانیسم با نتیجه آزمایش کلامیدوسپور وجود داشت ($p<۰/۰۰۰۱$).

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 حساس‌ترین 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 جدا گردید [۱۹]. بنابراین، بایستی آزمایش مستقیم و کشت، در کنار هم انجام شود تا از داشتن موارد منفی کاذب جلوگیری شود.

نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهنده بالابودن میزان مقاومت نسبت به فلوکونازول در گونه‌های غیر آلبیکانس می‌باشد.

در مطالعه‌ای، Richter و همکاران نیز به این 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

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

در مطالعـه Vrablik و همکـاران، نیـستاتین در ۱۰۰٪ موارد واژینیت کاندیدایی مؤثر بـود. مقایـسه مقاومـت ۱۰ درصدی فلوکونازول و ۲۰ درصدی ایتراکونازول، مؤید ایـن مطلب است که نیستاتین می‌تواند جانشین مناسبی بـرای فلوکونازول، در درمان واژینیـت ناشـی از انـواع گونـه‌هـای 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 مطالعـه از نظر آماری ارتباط معنی‌داری ($p<۰/۰۲$) وجـود داشـت، به طوری که گونه‌های غیرآلبیکانس بیش از نوع آلبیکانس نسبت به داروها مقاوم بودند. علت بروز مقاومت نسبت بـه گونـــه‌هـــای آلبیکـــانس در مطالعـــه Ashwin و Richter، افزایش مصرف بی‌رویـه داروهـای ضـد قـارچ و درمـان طولانی‌مدت جهت کاندیدای راجعه عنوان شده است [۳۳، ۲۱].

نتیجه‌گیری

با توجه به مقاومت‌های دارویی گونه‌های قارچ کاندیـدا نسبت به داروی فلوکونازول و مشاهده حساسیت فوق‌العاده این قارچ به داروی نیستاتین در محیط آزمایشگاه، توصـیه می‌شود اولویـت اسـتفاده از داروهـای ضـد قـارچی مـورد مطالعـه در درمـان عفونـت کاندیـدایی واژن بـه ترتیـب نیستاتین، کلوتریمازول و فلوکونازول باشد. البته اخذ نتایج فوق در محیط انسانی نیاز به بررسی بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

محققـــین از همکـــاری ریاســـت درمانگـــاه‌هـــای زنـــان بیمارستان‌های شهید فقیهی، زینبیه و حـرّ ریـاحی وابـسته بـه دانشگاه علوم پزشکی شیراز و مرکز پژوهش‌های بـالینی نمـازی کمال تشکر را دارند. کلیه هزینه‌های این طرح توسـط معاونـت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، طـرح تحقیقـاتی شـماره ۳۸۵۳ تأمین گردیده است.

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 frncisco. 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: 577-8.

[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. Pakshir[1], M. Akbarzadeh[2], B. Bonyadpour[3], A.A. Mohagheghzadeh[4]

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