

دارای رتبه علمی - پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

شناسایی گونه های مولد کاندیدیازیس واژن در زنان مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان شهید رجائی تنکابن
در سال 89-1388 و تعیین حساسیت آنها به داروهای ضد قارچی

چکیده

زمینه و هدف: عفونت دستگاه تناسلی از شایعترین علل مراجعه زنان به مراکز درمانی است و حدود 75 درصد زنان در طول زندگی خود حداقل یک بار دچار واژینیت کاندیدیایی می شوند. هدف این تحقیق شناسایی گونه های کاندیدا مسبب کاندیدیازیس واژینال و ارزیابی اثرات ضد قارچی داروهای کتوکونازول، فلوکونازول و کلوتریمازول بر روی کاندیداهای جدا شده از این بیماران بود.

روش بررسی: در این مطالعه 210 نمونه واژن از بیماران مشکوک به کاندیدیوزیس واژینال تهیه گردید. آزمایش مستقیم و کشت بر روی نمونه ها جهت تشخیص مخمر انجام گرفت. گونه های مخمری جدا شده از بیماران با استفاده از روشهای مختلف تشخیصی از قبیل کشت بر روی کورن میل آگار، توئین 80، تست لوله زایا و تست جذب قندها توسط کیت *API 120* شناسایی و تعیین هویت گردیدند. با استفاده از محیط سابورو دکستروز آگار و روش میکرودایلوشن براث مقادیر MIC_{50} و MIC_{90} داروها اندازه گیری و حساسیت آنها تعیین شد.

یافته ها: در مطالعه حاضر 100 کلونی مخمری کاندیدا از بیماران ایزوله گردید که 80% کاندیدا آلیکنس و 20% بقیه به ترتیب 6% کاندیدا تروپیکالیس، 4% کاندیدا گلابراتا، 3% کاندیدا گیلر موندی، 3% کاندیدا استلوئیده، 2% کاندیدا کروزه ای، 2% کاندیدا پاراپسیلوزیس شناسایی شدند. میانگین MIC_{50} و MIC_{90} فلوکونازول برای گونه های آلیکنس به ترتیب 5/33 و 35/27 میکروگرم/میلی لیتر، برای گونه های غیر آلیکنس به ترتیب 3 و 21/4 میکروگرم/میلی لیتر، برای داروی کلوتریمازول در گونه های آلیکنس به ترتیب 0/97 و 4/9 و برای گونه های غیر آلیکنس به ترتیب 0/63 و 3/4 میکروگرم/میلی لیتر و داروی کتوکونازول برای گونه های آلیکنس به ترتیب 2/43 و 16/45 میکروگرم/میلی لیتر و برای گونه های غیر آلیکنس به ترتیب 1/12، 6/6 میکروگرم/میلی لیتر بوده است.

نتیجه گیری: داروی کلوتریمازول نسبت به دو داروی دیگر اثر بهتری را بر روی گونه های کاندیدا داشت. در مجموع گونه های غیر آلیکنس در مقایسه با آلیکنس در برابر داروهای فوق از حساسیت بیشتری برخوردار بودند.

واژه های کلیدی: کاندیدا، کاندیدیوزیس واژینال، مقاومت دارویی، تنکابن

آیت الله نصرالهی عمران

استادیار، گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی،
دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن

لیلا وکیلی

کارشناسی ارشد، رشته میکروبیشناسی دانشگاه آزاد اسلامی
واحد تنکابن

مصطفی جعفرپور

استادیار، گروه میکروبیشناسی، دانشگاه آزاد اسلامی
واحد تنکابن

نویسنده مسئول: آیت الله نصرالهی عمران

تلفن: 09113753429

پست الکترونیک: AYAT51@yahoo.co.in

آدرس: تنکابن، صندوق پستی 559-46815

وصول مقاله: 89/12/29

اصلاح نهایی: 90/7/11

پذیرش مقاله: 90/7/30

آدرس مقاله:

نصرالهی عمران آ، وکیلی ل، جعفرپور م. شناسایی گونه های مولد کاندیدیازیس واژن در زنان مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان شهید رجائی تنکابن در سال 89-1388 و تعیین حساسیت آنها به داروهای ضد قارچی. مجله علوم آزمایشگاهی، 1390 دوره پنجم (شماره 1): 7-1

مقدمه

در سالهای اخیر به دلیل افزایش عوامل مستعدکننده و ابتلا به نقص سیستم ایمنی، عفونتهای فرصت طلب ناشی از گونه های کاندیدا نیز افزایش قابل ملاحظه ای یافته است. گرچه کاندیدا آلیکنس به عنوان شایع ترین عامل کاندیدیازیس حائز اهمیت می باشد، گونه های دیگر کاندیدا از قبیل کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزه ای، کاندیدا گیلرموندی و کاندیدا کفایر نیز به دلیل مقاومت در برابر داروهای ضد قارچی اهمیت زیادی پیدا کرده اند. کاندیدیازیس واژینال یکی از شایع ترین عفونتهای دستگاه ژنیتال زنان می باشد که روزانه در کلینیک های بالینی به چشم می خورد (2و1). تخمین زده می شود که 75 درصد زنان حداقل یکبار در طی سالهای زندگی خود به ولوواژینال کاندیدیازیس مبتلا می شوند و تقریباً در 40-50 درصد موارد برای بار دوم عود بیماری دیده می شود. سالانه حدود 13 میلیون کاندیدیازیس ولوواژینال در آمریکا گزارش می گردد، به علاوه گزارشها نشان می دهد که میزان بروز این بیماری در طی دهه گذشته در آمریکا و اروپا افزایش یافته است (3-5). عفونتهای قارچی واژن در 85-95 درصد بیماران ناشی از کاندیدا آلیکنس بوده و در مابقی موارد کاندیدا گلابراتا و کاندیدا تروپیکالیس مسئول بیماری هستند (4و6). تشخیص نهایی و قطعی گونه های کاندیدا بر اساس ویژگی های فنوتیپی مختلف ممکن می باشد اما استفاده از یک تست به تنهایی برای این منظور کافی نمی باشد. از آنجاییکه شناسایی دقیق گونه های کاندیدای آلیکنس از انواع غیر آلیکنس بویژه در افرادی که عفونت مجدد دارند، ضروری می باشد. آزمایشگاههای تشخیص طبی نیازمند افزایش قابلیت های خود جهت تشخیص سریع این مخمرها با تکیه بر روش های ساده، معتبر و ارزان با حساسیت بالا می باشند، زیرا شناخت بهتر این عوامل پاتوژن برای درک روابط انگل-میزبان و بیماریزایی و سپس کنترل موارد واژینیت کاندیدیایی ضروری می باشد. علاوه بر این حساسیت این میکروارگانسیم در مقابل داروهای ضد قارچی متفاوت بوده و مشکلاتی را در درمان این بیماران ایجاد می نماید. لذا ارزیابی حساسیت دارویی کلیه

کاندیداهای ایزوله شده از این بیماران نسبت به داروهای ضد قارچی موجود ضروری است. به دلیل پیدایش مقاومت به عوامل ضدقارچی تعیین طرح استراتژیک برای درمان بیماری های قارچی یک موضوع مهم در قارچ شناسی بالینی است. فلوکونازول در درمان اشکال جلدی، مخاطی و سیستمیک کاندیدیازیس و درماتوفیتوزیس کاربرد دارد، آمفوتریسین B در درمان عفونت کاندیدیازیس جلدی و مخاطی کاربرد دارد. قبل از ورود فلوکونازول و ایتراکونازول به بازار دارویی، کتوکونازول داروی انتخابی در درمان کاندیدیازیس مزمن جلدی مخاطی و یک درمان جایگزین موثر کاندیدیوزیس واژینال بود. داروهایی که برضد کاندیداها در بازار وجود دارد از نظر تعداد محدود هستند و این خود ممکن است باعث ایجاد مقاومت در آنها گردد (1و2). تقریباً ده درصد بیماران مبتلا به واژینیت کاندیدای به درمان آغازین پاسخ نمی دهند. در عرض سالهای اخیر کشف دارو و ترکیبات جدید ضد قارچی نسبت به بعضی از داروها از سوی دیگر موجب تغییر عقیده بسیاری از قارچ شناسان شده و بیش از پیش نیاز به آزمایش تعیین حساسیت دارویی جهت قارچها احساس گشته است، به طوری که امروزه معتقدند که حداقل برای درمان ایده آل بیماران که به عفونتهای سیستمیک و نیز عودکننده قارچی مبتلا هستند، این آزمایش ضروری است (5،7،8). هدف از این مطالعه تعیین گونه های کاندیدای جدا شده از این بیماران و تعیین حداقل غلظت مهارکننده رشد (MIC) داروهای کلوتریمازول، کتوکونازول و فلوکونازول نسبت به آنها می باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مشاهده ای توصیفی و روش نمونه گیری از نوع غیراحتمالی و انتخاب نمونه ها به روش تصادفی و از نمونه گیری آسان پیروی کرده است. در این تحقیق از 210 بیمار مراجعه کننده به کلینیک های زنان شهرستان تنکابن مشکوک به کاندیدیازیس واژینال که از سوزش، خارش و ترشح واژینال رنج می بردند در طی یک دوره 10 ماهه در سالهای 89-1388 با سوآپ استریل نمونه گیری شد، سپس

نمونه ها در آزمایشگاه قارچ شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن مورد بررسی قرار گرفتند. در این تحقیق برای هر فرد مورد مطالعه یک پرسشنامه تنظیم گردید که اطلاعاتی راجع به سن، وجود بیماری دیابت یا عدم آن، حاملگی، استفاده از داروهای ضد حاملگی و غیره را ارائه می داد. پس از بررسی مستقیم میکروسکوپی، تلقیح نمونه ها در محیط سابورود دکستروز آگار (شرکت مرک) انجام یافت بعد از مشاهده رشد کلنی های مخمری، شناسایی گونه ها با استفاده از تست های تولید لوله زایا، ایجاد کلامیدوسپور در محیط کشت کورن میل آگار حاوی 0/5 درصد توین 80 و جذب قند با کمک تست API انجام شد (9 و 10). برای انجام تست حساسیت دارویی سوسپانسیونی از هر یک از کشت های تازه حاوی سابورود دکستروز براث (SDB) از ایزوله کاندیدیایی توسط سرم فیزیولوژی استریل تهیه گردید. از مخمرها با استفاده از لام نئوبار غلظتی معادل 1×10^3 cfu/ml تهیه گردید (4 و 10 و 11). محلول استوک دارویی از پودر کتوکونازول، کلوتریمازول و فلوکونازول (کارخانه زهراوی - ایران) هر کدام به طور جداگانه در یک میلی لیتر حلال دی متیل سولفو کساید (DMSO) تهیه و به مدت 30 دقیقه در دمای آزمایشگاه نگهداری شدند. برای حذف اثر کشندگی حلال دی متیل سولفو کساید بر روی مخمرها این حلال تا 1/32 رقیق شد. در این تحقیق از روش میکرو دیالوشن براث برای انجام تست حساسیت دارویی و مطابق توصیه روش استاندارد NCCLS M27A انجام پذیرفت (11). بر اساس شمارش تعداد کلنی های رشد کرده از هر یک از رقت های دارویی نسبت به گروه کنترل، مقادیر حداقل غلظت مهارکنندگی از رشد (MIC_{50} و MIC_{90}) داروهای کتوکونازول، کلوتریمازول و فلوکونازول محاسبه گردیدند (11 و 12 و 13).

یافته ها

از بین 210 نمونه 100 مورد (47.6%) کاندیوزیس واژینال مثبت و 110 مورد (52.4%) بقیه منفی بودند. متوسط سن بیماران مورد بررسی 24 سال بود که از 15 تا 50 سال متفاوت بود و اکثر آنها در گروه سنی ما بین 20 تا 25 سال بودند (جدول 1). فراوانی واژینیت کاندیدائی در این گروه سنی

56/6% و در گروه سنی 25-30 ساله 52/4% بود که نسبت به سایر گروهها بیشتر بوده و از لحاظ آماری تفاوت معنی داری با سایر گروهها در کلینزاسیون کاندیدا داشتند. در جامعه مورد مطالعه 65 بیمار 95/30 افراد مجرد و 145 بیمار 69/05% متأهل بودند. با توجه به میزان توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مشکوک مورد بررسی بر حسب ابتلا به کاندید یازیس واژینال و روشهای جلوگیری از حاملگی در افراد مراجعه کننده ای که روش جلوگیری به کار نمی بردند با 62 مورد 29/52% بیشترین و تریکتومی با 17 مورد 8/1% کمترین موارد مراجعه کننده را شامل می شدند. از نظر علائم و نشانه های بالینی، 135 بیمار (64/3%) دارای ترشحات واژینال، 120 بیمار (57/14%) دارای سوزش و 105 بیمار (50%) دارای خارش بودند. از نمونه های به دست آمده که آزمایش میکروسکوپی مستقیم و کشت صورت پذیرفت، در آزمایش میکروسکوپی تعداد 50 بیمار (28/8%) کاندید یازیس واژینال را نشان دادند در حالی که در روش کشت از 100 بیمار کاندیدا جدا گردید. با توجه به نتایج آماری میزان شیوع کاندید یازیس واژینال در این منطقه برابر 47/62% گزارش گردید. جدول 2 توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مبتلا به کاندید یازیس واژینال در این مطالعه را نشان می دهد، که 80% موارد عامل بیماری مربوط به کاندیدا آلیکنس بود کاندیدا تروپیکالیس و کاندیدا گلابراتا به ترتیب با 6 و 4 مورد در رتبه های بعدی قرار می گرفتند. با توجه به تست های حساسیت انجام شده مقاومت به داروهای فلوکونازول، کلوتریمازول و کتوکونازول در 80 ایزوله کاندیدا آلیکنس به ترتیب 56، 57 و 53 مورد و در 20 ایزوله غیر آلیکنس به ترتیب 15، 11 و 10 مورد بوده است (جدول 3). نمودار 1 و 2 میانگین MIC_{50} و MIC_{90} داروهای مورد تست علیه کاندیدا آلیکنس و گونه غیر آلیکنس را نشان می دهند. کتوکونازول با MIC_{50} برابر با 0/97 میکروگرم در میلی لیتر برای کاندیدا آلیکنس و 0/63 میکروگرم در میلی لیتر برای کاندیداهای غیر آلیکنس بهترین اثر مهاری را نشان دادند.

www.SID.ir

جدول 1 توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مشکوک مورد بررسی بر حسب ابتلاء به کاندید یازیس واژینال و گروه سنی افراد مراجعه کننده به کلینیک زنان شهرستان تنکابن 88-89

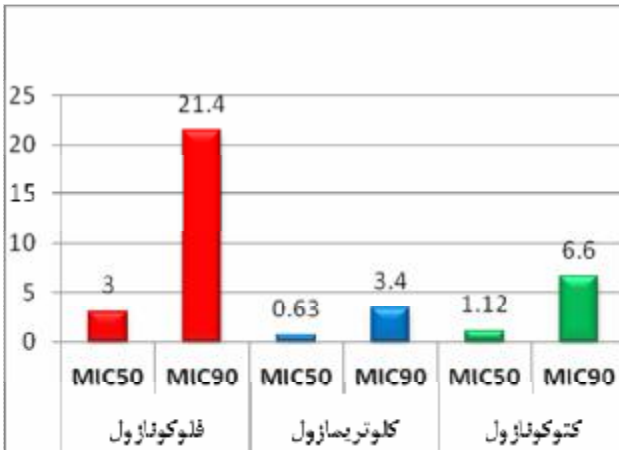
جمع		موارد منفی		موارد مثبت		کاندید یازیس واژینال
تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	گروه سنی بیماران
45	21,44	25	11,9	20	9,52	15-20
65	30,94	28	13,33	37	17,61	20-25
42	20	20	9,52	22	10,48	25-30
34	16,19	19	9,05	15	7,4	30-35
14	6,7	10	4,8	4	1,9	35-40
10	4,78	8	3,8	2	0,95	>40
210	100	110	52,4	100	47,6	جمع

جدول 2 توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مشکوک مورد بررسی بر حسب ابتلاء به کاندید یازیس واژینال و گونه کاندیدا مسبب بیماری در افراد مراجعه کننده به کلینیک زنان شهرستان تنکابن 88-89

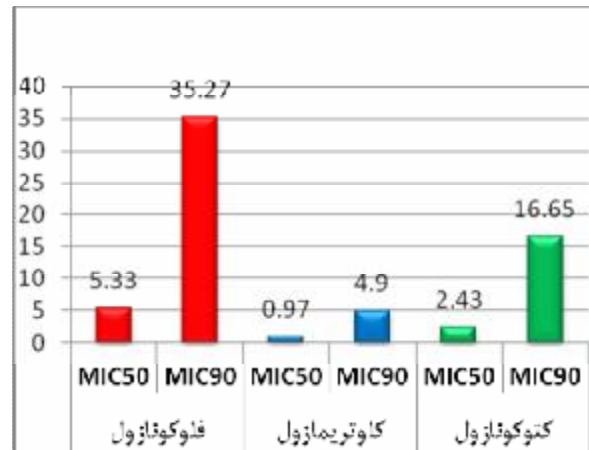
جمع		کاندید یازیس واژینال
تعداد	درصد	گونه کاندیدا
80	80	کاندیدا آلبیکنس
4	4	کاندیدا گلابراتا
6	6	کاندیدا تروپیکالیس
3	3	کاندیدا گیلرموندی
2	2	کاندیدا پاراسیلوزیس
2	2	کاندیدا کروژنی
3	3	کاندیدا استلوئیده
100	100	جمع

جدول 3- حساسیت و مقاومت گونه های کاندیدای جدا شده از بیماران مبتلا به کاندید یازیس واژینال بر حسب نوع داروی ضد قارچی

فلوکونازول		کلوتریمازول		کتوکونازول		نام دارو
مقاوم	حساس	مقاوم	حساس	مقاوم	حساس	گونه کاندیدا
23(28,75%)	57(71,25%)	24(30%)	56(70%)	27(33,75%)	53(66,25%)	نمونه های کاندیدا آلبیکنس N=80
5(25%)	15 (75%)	9(45%)	11(55%)	10(50%)	10(50%)	نمونه های غیر آلبیکنس N=20



نمودار 2 میانگین MIC₅₀ و MIC₉₀ داروها برای نمونه های کاندیدایی آلبیکس



نمودار 1 میانگین MIC₅₀ و MIC₉₀ داروها برای نمونه های کاندیدایی غیر آلبیکس

بحث

نظیر ترشح، سوزش و خارش ارتباط معنی داری با میزان شیوع واژینیت کاندیدایی در ارتباط بوده است. در این مطالعه 80% نمونه های مثبت واژینیت کاندیدایی، به کاندیدا آلبیکس تعلق داشت که این مطلب با نتایج مطالعات دیگر مشابه می باشد که این مخمر بیشترین گونه کاندیدایی جدا شده از بیماران می باشد. در تحقیقی بر روی زنان مبتلا به واژینیت کاندیدایی در آمریکا در سال 2005، حدود 80 درصد کاندیدای جدا شده در کاندیدیازیس واژن را کاندیدا آلبیکس، 14/3 درصد کاندیدا گلابراتا، 8/5 درصد را کاندیدا تروپیکالیس و 5/9 درصد را کاندیدا پاراپسیلوزیس تشکیل می دادند (7). در این تحقیق و مطالعات مشابه، شیوع گونه های غیر آلبیکسی در حال افزایش می باشد و علت اصلی آن درمان ضد قارچی می باشد زیرا که برای از بین بردن دیگر گونه ها مثل کاندیدا تروپیکالیس به دوز های بیشتری از آزولها یا فلوستیزین نیاز است. علاوه بر این، تحقیق حاضر بر روی داروی کلوتریمازول، کتوکونازول و فلوکونازول در شرایط یکسان برای یافتن بهترین دارو انجام گرفته است (2 و 15 و 16). برای اجرای تست حساسیت به روش مایکرودایلوشن برات از محیط سابرود کستروز برات استفاده گردید (8 و 12 و 13) و مخمرهایی که در این تست حساسیت دارویی استفاده شدند شامل 100 ایزوله کاندیدا

این مطالعه بر روی بیماران مشکوک به کاندیدیازیس واژینال که عمدتاً از سوزش، خارش و ترشح واژن شاکی بودند، انجام گرفت. با استفاده از آزمایش میکروسکوپی مستقیم و کشت 100 نفر مبتلا به کاندیدیازیس واژینال تشخیص داده شد، که 30 نفر از آنها علی رغم دریافت درمانهای ضد قارچی، سابقه عود عفونت را داشتند، در صورتی که در سایر مطالعات فراوانی عود عفونت واژینال کاندیدایی برابر 20 تا 25 درصد گزارش می گردد (5 و 14 و 15). تفاوت در آمارهای ارائه شده می تواند به علت اختلاف در رفتار، عادات جنسی و بهداشتی زنان کشور های اروپایی با زنان ایرانی باشد. در این مطالعه متوسط سن بیماران 24 سال بود که اکثر آنها در گروه سنی 20 تا 25 سال قرار داشتند و اختلاف معنی داری با سایر گروه های سنی در کلینزاسیون مخمر کاندیدا را نشان دادند. عموماً زنان در این سن سابقه بیماری را از خود نشان می دهند که متعاقب ازدواج می باشد و شاید در این رابطه عوامل خطرزایی نظیر روش جلوگیری، رعایت بهداشت و عادات جنسی مطرح باشد. بنابراین تاهل به عنوان یک عامل خطر زا شناخته شده مد نظر می باشد. به طوری که در این تحقیق مشخص گردید زنان متاهل با 30/95% نسبت به زنان مجرد 16/67% درصد میزان شیوع کاندیدیازیس واژینال بالاتری را نشان می دادند. همانند تحقیقات گذشته در این تحقیق نیز وجود شکایاتی

میلی لیتر MIC_{50} و MIC_{90} ایتراکونازول 1-0/015 < میکرو گرم در میلی لیتر می باشد (16). Reviakina و همکاران در سال 2008 حساسیت دارویی گونه های کاندیدا را در ونزوئلا بررسی کردند و محدوده MIC برای گونه های کاندیدا بین 0,002 تا 0,5 میکرو گرم در میلی لیتر برای آمفوتریسین B و هیچکدام به ویروکونازول مقاوم نبودند. 5,5% و 27,6% به فلوکونازول و ایتراکونازول مقاوم بودند (8). در سال 2005 Fumiaki و همکاران فعالیت ضد قارچی را در برابر کاندیدای جدا شده از بیماران واژینیت در ژاپن انجام داده و فعالیت ضد قارچی میکافازین، فلوکونازول، ایتراکونازول، ویروکونازول و آمفوتریسین B را با هم مقایسه کردند. آنها نشان دادند که میکافازین فعالیت بهتری در برابر کاندیدا آلیکنس، کاندیدا تروپیکالیس و کاندیدا گلابراتا دارد (19). Sobel و همکاران در سال 2003 مشاهده کردند که زنان مبتلا به واژینیت کاندیدای دارای MIC فلوکونازول در 96 درصد کمتر از $8\mu\text{g/ml}$ و در 36 درصد موارد بیشتر از $64\mu\text{g/ml}$ دارا بودند (20). به نظر می رسد اختلاف موجود در نتایج بعضی محققین به واسطه محل ضایعه، مزمن بودن بیماری، درمانهای مکرر، تفاوت در سیستم ایمنی میزبانهای مختلف، روش و شرایط انجام تست می باشد. در مجموع نتایج به دست آمده موید این نکته است که در این مطالعه کلوتریمازول نسبت به داروی کتوکونازول و فلوکونازول بر ایزوله های کاندیدا آلیکنس و غیر آلیکنس جدا شده دارای اثرات بهتری است و با توجه به نتایج به دست آمده گونه های غیر آلیکنس حساسیت بیشتری نسبت به داروها از خودشان نشان می دهند.

نتیجه گیری

در این تحقیق شیوع گونه های آلیکنس هنوز بسیار بیشتر از انواع غیر آلیکنس می باشد ولی وجود 20% کاندیدیازیس غیر آلیکنسی توجه بیشتر به این عوامل را ضروری می سازد. مراکز تشخیصی و درمانی در مواجهه با کاندیدیازیس واژن باید تعیین گونه آنرا نیز مد نظر قرار داده، با تست حساسیت دارویی، مناسب ترین دارو را انتخاب نمایند.

بود. در بین داروهای مورد مطالعه داروی فلوکونازول برای ایزوله های کاندیدا آلیکنس دارای MIC بالاتری نسبت به دو نتایج جدول 3 مشاهده گردید که کلوتریمازول داروی نسبتاً بهتری از بین این داروها می باشد. نکته قابل توجه در این تحقیق این است که داروهای کتوکونازول و کلوتریمازول دارای MIC بسیار پایین تری نسبت به فلوکونازول می باشند اما میزان MIC_{50} این دو دارو تفاوت معنی داری با داروی فلوکونازول نداشت در حالی که MIC_{50} فلوکونازول نسبت به MIC_{50} کلوتریمازول و کتوکونازول دارای مقدار بیشتری بود. مطابق نمودار 2 برای گونه های غیر آلیکنس، کلوتریمازول داروی نسبتاً بهتری از بین این داروها بود و در این گروه نیز داروهای کتوکونازول و کلوتریمازول گرچه دارای MIC بسیار پایین تری نسبت به فلوکونازول بودند، میزان MIC_{50} این دو دارو تفاوت معنی دار با داروی فلوکونازول نداشت. MIC داروها در مورد کاندیدای غیر آلیکنس خیلی کمتر از نمونه های آلیکنس بود. Rodriguez در سال 1995 با بررسی تأثیر داروهای فلوکونازول، کلوتریمازول و کتوکونازول بر روی ایزوله های بالینی کاندیدا آلیکنس مشاهده کردند در 51 ایزوله MIC_{50} و MIC_{90} داروی فلوکونازول به ترتیب 16 و 128 میکرو گرم در میلی لیتر و MIC_{50} و MIC_{90} داروی کلوتریمازول به ترتیب 8 و 64 میکرو گرم در میلی لیتر و MIC_{50} و MIC_{90} داروی کتوکونازول به ترتیب 0/06 و 0/5 میکرو گرم در میلی لیتر می باشد (17). در سال 2002 Bauters و همکاران شیوع ولوواژینیت کاندیدایی و حساسیت آنها نسبت به فلوکونازول را در زنان بررسی کردند. 20 درصد کاندیدا آلیکنس، 16/3 درصد کاندید گلابراتا، 8/9 کاندیدا پاراپسیلوزیس و 21 درصد ایزوله ها مقاوم به فلوکونازول بودند (14). Aditya و همکاران در سال 2006 فعالیت ضد قارچی فلوکونازول و ایتراکونازول را بر روی مخمرها بررسی و مشاهده کردند که MIC فلوکونازول نسبت به داروهای دیگر بیشتر می باشد (18). Sevtap در سال 2005 فعالیت ضد قارچی فلوکونازول و ایتراکونازول را بر روی ایزوله های بالینی کاندیدا در شرایط *invitro* مقایسه و مشاهده کرد که MIC_{50} و MIC_{90} فلوکونازول 32-125/ میکرو گرم در

References

1. Vincent JL , Anaissie E , Bruining H ,Demajo W. *Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic Candida infection in surgical patients under intensive care. Intensive Care Med.* 1998; 24:206–216.
2. Yun-Liang Y. *The trend of susceptibilities to Amphotericin B and fluconazole of Candida species from 1999 to 2002 in Taiwan .BMC Infectious Diseases.* 2005;5:99-105.
3. Consolaro L , Albertoni A, Yoshida C, Mazucheli J. *Correlation of Candida species and symptoms among patients with vulvovaginal candidiasis in Maringa, Parana, Brazil. Rev Iberoam Micol.* 2004; 21: 202-205.
4. Heredia G , García SD. *Prevalence of vaginal candidosis in pregnant women. Identification of yeasts and susceptibility to antifungal agents . Rev Argent Microbiol.* 2006; 38(1):9-12.
5. Richter, S., Rudolph P. *Antifungal Susceptibilities of Candida Species Causing Vulvovaginitis and Epidemiology of Recurrent Cases. Clin Microbiol .* 2005.43(5): 2155–2162.
6. Nyirjesy P, Alexander AB, Weitz MV .*Vaginal Candida parapsilosis: pathogen orbystander? Infect Dis Obstet Gynecol.* 2005;13(1): 37-41.
7. Buscemi, L., Arechavala A .*Study of acute vulvovaginitis in sexually active adult women, with special reference to candidosis, in patients of the Francisco J. Muñiz Infectious Diseases Hospital. Rev Iberoam Micol.* 2004;21(4):177-181.
8. Reviakina v, Mercedes M P. *Candida spp in vitro susceptibility profile to four antifungal agents. Resistance surveillance study in Venezuelan strains .* 2008. *Medical Mycology*; 47:137-143.
9. Tortorano A, M Rigoni , E., Biraghi, A. *survey of candidemia in Italy: antifungal susceptibility patterns of 261 non-albicans Candida isolates from blood. J. Antimicrob. Chemother.* 2003. **52**:679-682.
10. Michelle A ,Tornatore Gary A. *Effects of incubation time and buffer concentration on in vitro Activities of Antifungle Agents Against candida Albicans. J. clin. Mic.* 1997; 35: 1473-1476.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. Approved standard M27-A. Wayne, Pa: National Committ ee for Clinical Laboratory Standards; 1997.*
12. Barry AL, Pfaller MA, Brown SD. *Quality control limits for broth microdilution susceptibility tests of ten antifungal agents. J Clin Microbiol .* 2000; 38:34-57.
13. Chaturvedi R. V. *Flow cytometry Antifungal susceptibility testing of pathogenic yeasts other than Candida albicans and comparison with the NCCLS broth MICrodilution test. Agent chemother .* 2000;44:27-52.
14. Bauters TG., Dhont ,MA. *Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women . Am J Obstet Gynecol.* 2002;1187(3):569-74.
15. Palacín C, Tarragó C, Agut J , Guglietta A. 2001 *In vitro activity of sertaconazole, fluconazole, ketoconazole, fenticonazole, clotrimazole and itraconazole against pathogenic vaginal isolates* Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2001; 23(2):61-4.
16. Sevtap A, Hacettepe A, Turkey . *Invitro activity of capsofungin compared to Amphotericin B ,fluconazol ,and itraconazol against candida strains isolated in a Turkish University Hospital.* Medical Mycology. 2005;43:171-178.
17. Rodriguez D ,Cuenca- Estrella M, Almirante, B. *The Barcelona Candidemia Project Study Group. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of Candida species to six antifungal agents. J Antimicrob Chemother.* 2005;55:194–9
18. Aditya k, Gupta M. *In vitro activities of Posaconazole, Ravuconazole, Terbinafine, Itraconazole and fluconazole against dermatophyte, yeast and non-dermatophyte species. Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50(6): 2009–2015.
19. Fumiaki I, Takeshi S. *Antifungal activity of micafungin against Candida and Aspergillus spp. isolated from pediatric patients in Japon.* 2008. *Medical Mycology*; 47(2): 145-148.
20. Sobel, D, Zerros .M. *Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated candida vaginitis : clinical implication .Anti. Agen. Chem.* 2003; 47:34-381.