



## تعیین گونه های کاندیدا در مبتلایان به ولوواژینیت حاد و عود کننده کاندیدیایی

فاطمه پناهی<sup>۱</sup>، پریش کردبچه<sup>۱\*</sup>، ساسان رضائی<sup>۱</sup>، فریده زینی<sup>۱</sup>، حجت زراعتی<sup>۲</sup>، مهین صف آرا<sup>۱</sup>  
 ۱. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران<sup>۲</sup>. گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

انسیدانس ولوواژینیت کاندیدیایی ایجاد شده توسط گونه های کاندیدیایی غیرآلبیکنس روند رو به افزایشی دارد. بیشتر این گونه ها دارای MIC بالاتری نسبت به آزولها هستند و درمان عفونت ایجاد شده توسط آنها اغلب مشکل می باشد. تشخیص دقیق بستگی به جداسازی ارگانسیم عامل بیماری با کشت و شناسایی گونه کاندیدا دارد. ترشحات واژینال ۱۲۲ زن با واژینیت حاد (۶۱ نفر) و عود کننده (۶۱ نفر) کاندیدیایی مورد بررسی و آزمایش قرار گرفت. تمام نمونه ها بر روی محیط کروم آگار به منظور تشخیص گونه کاندیدا و تعیین موارد عفونت با بیش از یک گونه این قارچ کشت داده شدند. سپس جهت تأیید تشخیص با روش فوق، ایزوله ها بر روی محیط کورن میل آگار نیز کشت شده و توسط روش جذب قندها با استفاده از کیت API20C شناسایی گردیدند. تعداد کلی ۱۲۷ ایزوله با کشت نمونه های واژینال بر روی محیط کروم آگار بدست آمدند. ۵ بیمار دارای عفونت با دو گونه کاندیدا بودند. کاندیدا آلبیکنس شایع ترین گونه جدا شده در هر دو گروه مبتلایان به عفونت حاد (۸۲/۷ درصد) و عود کننده (۵۷/۸ درصد) بود. شایع ترین گونه غیر آلبیکنس شناخته شده با روش کروم آگار کاندیدا کروزه ای بود. تست کورن میل آگار نیز نشان داد که گونه های غیر آلبیکنس ۲۲/۲ درصد و ۴۵/۳ درصد از ایزوله ها را به ترتیب در موارد عفونت حاد و عود کننده تشکیل می دهند. ولی با کمک تست بیوشیمیایی مشخص گردید که شایع ترین گونه غیر آلبیکنس در این مطالعه گونه گلابراتا بوده است. موارد عفونت ایجاد شده توسط گونه های غیر آلبیکنس در بیماران با واژینیت عود کننده در مقایسه با گروه بیماران مبتلا به فرم حاد بیماری بیشتر است. کروم آگار در تشخیص عفونت با بیش از یک گونه کاندیدا مفید است و اگرچه این محیط در بعضی موارد توانایی شناخت کاندیدا آلبیکنس و گونه های غیر آلبیکنس را دارد ولی به طور کلی یک محیط قابل اطمینان در تشخیص قطعی گونه های کاندیدا نمی باشد.

واژگان کلیدی: کاندیدا، واژینیت، کاندیدیازیس، کروم آگار

### مقدمه

ممکن است به صورت حاد، مزمن و یا عود کننده تظاهر نماید. اغلب زنان به فرم حاد بیماری مبتلا می گردند (۱ و ۲). در حالی که در ۱۵-۵ درصد موارد بیماری به فرم عود کننده آن "Recurrent vulvovaginal candidiasis" (RVVC) دیده می شود. RVVC به حالتی گفته می شود که علائم بیماری در طول یک سال

ولوو واژینیت کاندیدیائی یک عفونت شایع دستگاه تناسلی زنان است که توسط گونه های کاندیدا ایجاد شده و پس از واژینوز ناشی از باکتری های بی هوازی در مقام دوم قرار دارد. ۷۵ درصد زنان حداقل یکبار در طول عمرشان این بیماری را تجربه می کنند. این بیماری

حداقل ۳ بار یا بیشتر تکرار گردد (۵-۳). علایم بالینی این بیماران ممکن است شدید و همراه با تحمل رنج و ناراحتی قابل ملاحظه ای برای آنان باشد (۱ و ۳). در موارد حاد بیماری، کاندیدا آلبیکنس عامل بیش از ۸۰ درصد موارد عفونت است و نقش گونه های غیر آلبیکنس در ایجاد بیماری کمتر است. در حالی که در مبتلایان به RVVC در مقایسه با فرم حاد بیماری گونه های غیر آلبیکنس دارای نقش بارزتری هستند (۵ و ۶). براساس مطالعات بعمل آمده بعضی از گونه های غیر آلبیکنس خصوصاً گونه گلابراتا نسبت به داروهای ضدقارچی مقاومت نشان می دهند (۲ و ۷-۵). این امر لزوم تعیین گونه عامل بیماری را در کنترل و درمان صحیح بیماری نشان می دهد. از طرف دیگر مطالعات اپیدمیولوژیکی نیز نشان دهنده توزیع متفاوت گونه های آلبیکنس و غیر آلبیکنس در مناطق مختلف جغرافیایی است (۸). بنابراین با توجه به غیراختصاصی بودن علایم بالینی و وجود گونه های مقاوم و مشکلات درمانی در بیماران مبتلا به واژینیت کاندیدایی و به خصوص در مبتلایان به RVVC و نیز محدود بودن مطالعات انجام شده در این زمینه در ایران، این مطالعه با هدف تعیین نحوه توزیع گونه های آلبیکنس و غیر آلبیکنس در بیماران مبتلا به واژینیت حاد و RVVC جهت دستیابی به یک روش تشخیصی سریع و قطعی گونه های درگیر صورت گرفته است تا بتوان با تشخیص صحیح و درمان مناسب واژینیت های کاندیدایی از مشکلات و عوارض این بیماری شایع زنان تا حد امکان جلوگیری به عمل آورد.

### روش کار

جمعیت مورد مطالعه شامل ۱۲۲ نفر از زنان در سنین ۵۸-۱۷ سال بود. گروه مبتلا به واژینیت حاد (۶۱ نفر)، بیمارانی را شامل می شد که در طول یکسال گذشته کمتر از ۳ بار به این بیماری مبتلا شده بودند و گروه مبتلا به فرم عود کننده بیماری (۶۱ نفر)، که در طول یکسال گذشته ۳ بار و یا بیشتر ولووواژینیت کاندیدایی را تجربه کرده بودند. بیماران مورد نظر از چهار درمانگاه در مناطق غرب و جنوب تهران انتخاب گردیدند. نمونه برداری از ترشحات واژینال توسط پزشک متخصص زنان در طی معاینات بالینی انجام شد. بعد از تکمیل پرسش نامه جهت

### نتایج و بحث

در مطالعه حاضر از میان ۲۴۰ بیمار با علائم سوزش و خارش و ترشحات غیر طبیعی واژینال در ۱۲۲ مورد عامل کاندیدا روی محیط کشت جدا شد. کلنی های ایجاد شده

گونه تروپیکالایس و رنگ سفید مربوط به گونه های دیگر است. در بیماران مبتلا به فرم حاد بیماری در ۵۲ مورد کلنی های سبز (کاندیدا آلبیکنس)، ۱۰ مورد کلنی های بنفش (کاندیدا کروزه ای) و ۱ مورد کلنی های سبز آبی (کاندیداتروپیکالایس) تشخیص داده شد. (اشکال ۱-۳).

بر روی محیط کروم آگار بر اساس رنگ با هم اختلاف داشتند. کلنی ها به رنگ های سبز، سبز آبی، بنفش و سفید تشکیل گردیدند. بر اساس اطلاعات شرکت سازنده این محیط کشت، رنگ سبز مربوط به گونه آلبیکنس، رنگ بنفش مربوط به گونه کروزه ای، رنگ آبی مربوط به



شکل ۱. تولید رنگ سبز توسط کاندیدا آلبیکنس در محیط کروم آگار در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  پس از ۴۸ ساعت



شکل ۲. تولید رنگ بنفش توسط کاندیدا کروزه ای در محیط کروم آگار در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  پس از ۴۸ ساعت



شکل ۳. تولید رنگ بنفش توسط کاندیدا گلابراتا در محیط کروم آگار در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  پس از ۴۸ ساعت

بیماران مبتلا به واژینیت حاد و ۳ نمونه مربوط به بیماران مبتلا به RVVC دو نوع مخمر با رنگهای سبز (کاندیدا آلبیکنس) و بنفش (کاندیداکروزه ای) جداگردید. پس از کشت نمونه های مخمری از محیط کروم آگار بر روی محیط کورن میل آگار + توئین ۸۰ نتایج ذیل حاصل شد:

در بیماران مبتلا به RVVC در ۳۷ مورد کلنی های سبز (کاندیدا آلبیکنس)، ۲۵ مورد کلنی های بنفش (کاندیدا کروزه ای)، یک مورد کلنی های آبی (کاندیدا تروپیکالایس) و یک مورد کلنی های سفید (گونه های دیگر) مشاهده گردید (جدول ۱). در ۲ نمونه مربوط به

تعیین گونه های کاندیدا در مبتلایان به ولوواژینیت... / پناهی و همکاران

کاندیدا آلبیکنس شناخته شدند. در بررسی انجام شده بر روی نتایج حاصل از کشت نمونه ها بر روی محیط کروم آگار و کشت بر روی محیط کورن میل آگار + توئین ۸۰ ملاحظه شد که اختلاف معنی داری بین نتایج حاصله در تشخیص گونه های آلبیکنس و غیرآلبیکنس وجود ندارد (جدول ۳). به دلیل محدودیت در تهیه کیت، آزمایش تخمیر قندها با استفاده از کیت API 20C تنها بر روی ۲۵ مخمر که جزء گروه گونه های غیر آلبیکنس بودند انجام شد که نتایج حاصله شامل ۵ مورد گونه کاندیدا آلبیکنس، ۲ مورد گونه کاندیدا کروزه ای، ۱۲ مورد کاندیدا گلابراتا، ۲ مورد گونه کاندیدا کفایر، (یک مورد) کاندیدا تروپیکالس و ۳ مورد نامعلوم تعیین گردید.

در بیماران مبتلا به ولوواژینیت حاد، ۴۹ نمونه به عنوان ک.آلبیکنس و ۱۴ نمونه به عنوان گونه های غیر آلبیکنس مشخص گردید. در بیماران مبتلا به ولوواژینیت عود کننده ۳۵ نمونه به عنوان ک.آلبیکنس و ۲۹ نمونه به عنوان گونه های غیر آلبیکنس مشخص شد (جدول شماره ۲). بطور کلی در ۷ مورد که کلنی های سبز بر روی محیط کروم آگار تشکیل داده بودند و به عنوان کاندیدا آلبیکنس شناخته شده بود، روی محیط کورن میل آگار + توئین ۸۰ کلامیدوکونیدی تشکیل نداده و کاندیدای غیر آلبیکنس شناسایی شد. هر دو نمونه ای که بر روی محیط کروم آگار کلنی های آبی تشکیل داده بودند و به عنوان گونه تروپیکالس شناسایی شده بودند، روی محیط کورن میل آگار کلامیدوکونیدی تشکیل دادند و به عنوان

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران مبتلا به ولوواژینیت حاد و عود کننده بر اساس گونه کاندیدائی جدا شده در محیط کروم آگار

گونه	بیماران مبتلا به VVC		بیماران مبتلا به RVVC	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
کاندیدا آلبیکنس	۵۲	۸۲/۵	۳۷	۵۷/۸
کاندیدا تروپیکالس	۱	۱/۶	۱	۱/۶
کاندیدا کروزه ای	۱۰	۱۵/۹	۲۵	۳۹
سایر گونه ها	—	—	۱	۱/۶
جمع	۶۳	۱۰۰	۶۴	۱۰۰

جدول ۲. توزیع فراوانی بیماران مبتلا به ولوواژینیت حاد و عود کننده بر اساس گونه کاندیدائی جدا شده در محیط کورن میل + توئین ۸۰

گونه	مبتلایان به ولوواژینیت حاد		مبتلایان به ولوواژینیت عود کننده	
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد
گونه کاندیدا آلبیکنس	۴۹	۷۷/۸	۳۵	۵۴/۷
گونه های غیر آلبیکنس	۱۴	۲۲/۲	۲۹	۴۵/۳
جمع	۶۳	۱۰۰	۶۴	۱۰۰

جدول ۳. مقایسه نتایج حاصل از کشت بر روی محیط کروم آگار و کورن میل آگار در تشخیص کاندیدا آلبیکنس از گونه های غیر آلبیکنس

جمع	محیط کروم آگار		گونه	
	کاندیدا غیر آلبیکنس	کاندیدا آلبیکنس	محیط کورن	میل آگار
۸۴	۲	۸۲	کاندیدا آلبیکنس	
۴۳	۳۶	۷	کاندیدا غیر آلبیکنس	
۱۲۷	۳۸	۸۹	جمع	

کاندیدایزیس واژینال تنها ۹۳۴ نفر (۲۸/۴ درصد) دارای کشت مثبت کاندیدا بودند (۱۱). در مطالعه ای که در طول یک دوره ۵ ساله (۲۰۰۴-۲۰۰۰) در استرالیا انجام

علایم بالینی ولوواژینیت کاندیدایی غیر اختصاصی بوده و از حالات خفیف تا متوسط و شدید متغیر است (۱۰). در یک مطالعه در آلمان از ۳۲۷۰ بیمار مشکوک به

بیماران مبتلا به ولووواژینیت کاندیدایی در ۶۸/۸ درصد موارد گونه آلبیکنس عامل بیماری بود و این نسبت در مبتلایان به فرم حاد بیماری ۷۷/۷ درصد و در بیماران مبتلا به RVVC، ۵۴/۶ درصد بود. ولی گونه های غیر آلبیکنس در فرم عود کننده بیماری شیوع بیشتری داشت. این مطالعه مانند سایر گزارشات نشان داد که گونه گلابراتا شایع ترین گونه غیر آلبیکنس می باشد. افزایش شیوع عفونت با گونه گلابراتا می تواند ناشی از استفاده نادرست و کوتاه مدت از داروهای آزولی موضعی یا خوراکی باشد. بطور مثال در زنانی که به مدت طولانی از دوز کم فلوکونازول جهت پیش گیری از عود واژینیت کاندیدایی استفاده کرده اند، میزان کلینزاسیون کاندیدا گلابراتا در واژن در نتیجه مقاومت دارویی این گونه افزایش یافته است. در واقع با مطالعات به عمل آمده نشان داده شده که در عفونت های ناشی از این گونه کاندیدا، نقش مقاومت دارویی بیشتر از فاکتورهای میزبان در عود بیماری دخالت دارد (۲). بطور کلی باید گفت که یکی از دلایل مهم افزایش شیوع موارد کاندیدیازیس با گونه های غیر آلبیکنس، مقاومت دارویی این گونه ها نسبت به داروهای رایج مورد استفاده می باشد (۱۸). بنابراین با توجه به اختصاصی نبودن علائم بالینی کاندیدیازیس واژینال و افزایش موارد عفونت با گونه های مقاوم و لزوم استفاده از پروتکل های خاص درمانی به خصوص در مبتلایان به RVVC، نیاز به تأیید تشخیص بالینی با روش های آزمایشگاهی خواهیم داشت. در مطالعه اخیر مقایسه نتایج حاصل از افتراق گونه های کاندیدا توسط محیط های کروم آگار و کورن میل آگار نشان داد که محیط کروم آگار می تواند کاندیدا آلبیکنس را از گونه های غیر آلبیکنس با نتایج تقریباً مشابهی با محیط کورن میل افتراق دهد و در ضمن محیط کروم آگار جهت مشخص کردن عفونت با بیش از یک گونه کاندیدا ارزشمند است ولی این محیط جهت تشخیص نوع گونه غیر آلبیکنس، قابل اطمینان و دقیق نمی باشد. لذا جهت تعیین دقیق گونه جدا شده، استفاده از تست های بیوشیمیایی مانند تست API قابل اطمینان تر بوده و می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

#### سپاسگزاری

از خانم ها لیلا مشکی و شیرین جعفریان که در اجرای این پژوهش صمیمانه ما را یاری نمودند قدردانی و

شد از میان ۱۰۴۶۳ بیمار مشکوک به واژینیت کاندیدایی، ۳۱۸۴ نفر (۳۴/۴ درصد) کشت مثبت از نظر کاندیدا داشتند (۱۲). مطالعه دیگر به جداسازی کاندیدا از ترشحات واژینال ۳۸ درصد بیماران با خارش واژینال اشاره می نماید (۱۳). در مطالعه مرتضوی بر روی ۵۹ بیمار مبتلا به واژینیت کاندیدایی ۲۴ نفر (۴۰/۶ درصد) از خارش، ۲۶ نفر (۴۴ درصد) از سوزش و ۲ نفر (۳/۴ درصد) از ترشح واژینال شکایت داشتند (۱۴) و مطالعه حیدریان در ۱۰۰ بیمار شاکی از سوزش، خارش و ترشح واژینال نشان داد که ۴۹ درصد این بیماران مبتلا به ولووواژینیت کاندیدایی هستند (۱۵). در مطالعه حاضر نیز از ۲۴۰ بیمار شاکی از خارش، سوزش و ترشح غیر طبیعی واژینال، تنها در ۱۲۲ مورد (۵۰/۸ درصد) در کشت به عمل آمده کاندیدا جدا گردید. این نتایج همگی دلالت بر ناکافی بودن علائم بالینی در تشخیص قطعی واژینیت کاندیدایی و درمان نامناسب و غیر اختصاصی این قبیل بیماران (براساس علائم بالینی آنها) می نماید. این روش علاوه بر شکست درمانی می تواند به پیدایش گونه های مقاوم به دارو کمک کرده و زمینه بروز عفونت های عود کننده را نیز فراهم کند. شیوع گونه های آلبیکنس و غیر آلبیکنس در بیماران مبتلا به ولووواژینیت حاد و عود کننده در مقالات مختلف مورد بررسی قرار گرفته و تقریباً در تمامی آنها گونه آلبیکنس به عنوان گونه غالب معرفی شده است به طوری که عامل بیش از ۸۰ درصد موارد واژینیت کاندیدایی است. در بین گونه های غیر آلبیکنس نیز گونه گلابراتا به عنوان شایع ترین گونه مورد توجه قرار گرفته است (۱۱، ۱۲ و ۱۶). ولی بعضی مطالعات به افزایش شیوع گونه های غیر آلبیکنس بخصوص در بیماران مبتلا به RVVC اشاره می نمایند. مثلاً در یک مطالعه در ایتالیا که بر روی ۳۳۵۱ بیمار مبتلا به واژینیت کاندیدایی صورت گرفت، کاندیدا آلبیکنس عامل ۴۳ درصد موارد بیماری بود در حالی که گونه های غیر آلبیکنس در ۵۷ درصد بیماران به عنوان عامل بیماری شناخته شدند. در همین مطالعه گونه گلابراتا شایع ترین گونه غیر آلبیکنس بود (۸). مطالعه دیگر در امریکا در سال ۲۰۰۵ به افزایش مشخص گونه های غیر آلبیکنس در مبتلایان به واژینیت کاندیدایی تأکید می نماید (۱۷). در مطالعه حاضر بطور کلی از ۱۲۲ نمونه مربوط به

تهران به شماره قرار داد ۲۴۰/۴۵۰ می باشد.

سپاسگزاری می شود. این مقاله نتیجه پایان نامه تحقیقاتی مصوبه دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی

#### منابع

- Sobel JD, (1985). Epidemiology and pathogenesis of recurrent Vulvovaginal candidiasis. AM J obstet Gynecol, **152** (7 pt2): 924-35.
- Fidel PL Jr, Vazquez JA, Sobel JD. (1999). Candida glabrata: Review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans. Clinical Microbiology Reviews, **12**(1): 80-96.
- Fidel PL Jr, Sobel JD. (1996). Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev, **9**(3) 335-48.
- Ringdahl EN, (2000). Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis, American Family physician, **61**(11): 3306-12.
- Nyirjesy P, (2001). Chronic Vulvovaginal Candidiasis. American Family Physician, **63**(4): 697-702.
- Ringdahl EN, (2006). Recurrent vulvovaginal candidiasis. Mo med, **103**(2): 165-8.
- Kenneth J, Ryan C, George Ray, (2004). Sherris Medical Microbiology, 4rd. ed Mc Graw-Hill.
- Parazzini F, Di Cinto ZE, Chiantera V, Guaschino S, (2000). Determinant of different candida species infections of Genital Tract in women. Eur J obstet Gynecol Reprod Biol, **93**(2):141-5.
- شادزی شهلا، (۱۳۷۹). قارچ شناسی پزشکی و روشهای تشخیص آزمایشگاهی، انتشارات جهاد دانشگاهی اصفهان.
- Kwon-chung, K.j Bennet. J. Z, (1992). Medical Mycology. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Scherwit ZC, Rassner G, (1978). Diagnosis of Candida albicans mycosis in gynaecology by the germ tube test. Geburtshilfe Frauenheilkd, **38**(1): 53-7.
- Paulitsch A, Wager W, Grinter-Hanselmayer G, Marrth E. Buzina W. A, (2006). 5s-year (2000-2004) epidemiological survey of Candida vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. Mycoses, **46** (6): 471-475.
- Bergman JJ, (1984). Clinical comparison of microscopic and culture techniques in diagnosis of Candida vaginitis. J Fam pract, **18**:549-553.
- مرتضوی رفعت، (۷۰-۱۳۶۹). بررسی میزان ابتلا به کاندیدیازیس واژن و رابطه آن با عوامل اجتماعی اقتصادی در مراجعین به بخش خصوصی و دولتی در تهران- پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران - دانشکده بهداشت.
- حیدریان معصومه، (دی ماه ۱۳۷۴). بررسی درصد و علل بروز واژینیت کاندیدیائی عود کننده در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه زنان ولی عصر و آزمایشگاه قارچ شناسی دانشکده بهداشت. پایان نامه کارشناسی ارشد دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران.
- Trama Jp, Adelson ME, Raphaelli I, Stemner SM, Mordechai E, (2005). Detection of Candida species in vaginal samples in a clinical laboratory setting. Infect Dis obstet Gynecol, **13**(2): 63-7.
- De Vos MM, Cuenca EM, Boekhout T, Theelen B, Matthijs N, Bauters T, Nailis H, Dhont MA, Rodriguez-Tudela JL, Nelis HJ, (2005). Vulvovaginal candidiasis in a Flemish Patient Population. Clin Microbiol Infect, **11**:1005-11.
- Wilson C, (2005). Recurrent vulvovaginitis candidiasis: an overview of traditional and alternative therapies. Adv Nurse pract, **13**(5): 24-9.