

## حساسیت و مقاومت مخمرهای جدا شده از مبتلایان به ولوواژینیت کاندیدایی به داروهای ضد قارچی به روش انتشار دیسک

حسین معلائی<sup>۱</sup>، کریستینا وریسیمو<sup>۲</sup>، ژوا براندو<sup>۳</sup>، لورا روزادو<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> استادیار قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

<sup>۲</sup> کارشناسی ارشد بیولوژی انسانی و محیط زیست، آزمایشگاه مرجع ملی بیماری‌های مشترک انسان و دام و بیماری‌های سیستمیک، گروه بیماری‌های عفونی، مؤسسه ملی بهداشت دکتر ریکاردو جورج، لیسبون، پرتغال

<sup>۳</sup> دکترای میکروبی شناسی پزشکی، آزمایشگاه مرجع ملی بیماری‌های مشترک انسان و دام و بیماری‌های سیستمیک، گروه بیماری‌های عفونی، مؤسسه ملی بهداشت دکتر ریکاردو جورج، لیسبون، پرتغال

<sup>۴</sup> استاد قارچ‌شناسی پزشکی، آزمایشگاه مرجع ملی بیماری‌های مشترک انسان و دام و بیماری‌های سیستمیک، گروه بیماری‌های عفونی، مؤسسه ملی بهداشت دکتر ریکاردو جورج، لیسبون، پرتغال

نشانی نویسنده مسؤل: دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پزشکی، دکتر حسین معلائی

Email: moallaei43@yahoo.com

وصول: ۸۸/۸/۲۱، اصلاح: ۸۸/۹/۱۹، پذیرش: ۸۸/۱۱/۱۳

### چکیده

**زمینه و هدف:** علت استفاده روزافزون از داروهای ضد قارچی گروه آزلو، تعداد مخمرهای مقاوم به دارو و نیز میزان شیوع عفونت‌های شایع واژن به ویژه شکل عود کننده آن، امروزه رو به افزایش است. از این رو این مطالعه به منظور بررسی حساسیت و مقاومت مخمرهای جدا شده از عفونت‌های واژن انجام شده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه توصیفی تحلیلی و مقطعی بر روی ۱۱۸ مخمر جدا شده از ۴۳۶ بیمار مشکوک به ولو واژینیت کاندیدایی به داروهای گروه ایمیدازول شامل کلوتریمازول، فلوکونازول، کتوکونازول، میکونازول و اکونازول و نیستاتین از گروه داروهای پلی‌ان‌ها انجام گرفت. برای تعیین ارتباط آن‌ها با علائم بالینی و نیز ارتباط مقاومت یک دارو با سایر داروها از آزمون‌های آماری مجذور کای، کاپا و ضریب رگرسیون خطی و نرم افزار SPSS.11 ویرایش ۱۱ استفاده گردید.

**یافته‌ها:** در این مطالعه، هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به داروی نیستاتین از گروه پلی‌ان‌ها و اکونازول در گروه ایمیدازول‌ها مشاهده نگردید ولی نسبت به سایر داروها از این گروه، پنجاه و سه مورد (۴۴/۹ درصد) به فلوکونازول، ۲۶ مورد (۲۲ درصد) به میکونازول، ۱۰ مورد (۸/۵ درصد) به کلوتریمازول و ۲ مورد (۱/۷ درصد) به کتوکونازول مقاوم (۲۷ درصد) بودند.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، آزمون ضریب همبستگی خطی نشان داد که بین علائم بالینی و حساسیت مخمرهای جدا شده از آن‌ها همبستگی منفی نسبت به داروهای کلوتریمازول و کتوکونازول وجود دارد ( $P \leq 0.05$ ). همچنین بین مقاومت مخمرهای جدا شده به یک دارو از گروه ایمیدازول با سایر داروهای آن گروه همبستگی مثبت وجود دارد ولی هیچ‌گونه همبستگی با داروی نیستاتین از گروه پلی‌ان‌ها وجود ندارد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۶/شماره ۴ / صص ۲۱۹-۲۱۳).

**کلمات کلیدی:** داروهای گروه ایمیدازول؛ مقاومت دارویی؛ بیماری ولوواژینال.

**مقدمه**

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که تقریباً دو سوم زنان متأهل در طول زندگی خود حداقل یک بار به بیماری ولوواژینال کاندیدیایی مبتلا می‌گردند و نیمی از آن‌ها چند بار به آن مبتلا می‌شوند (۱,۲) و در اکثر موارد، علت آن کاندیدا آلبیکنس می‌باشد. ولی امروزه مواردی از این بیماری با سایر گونه‌های کاندیدا رو به افزایش است (۳) و حداقل غلظت مهارکننده (MIC) برای گونه‌های غیر آلبیکنس بیش از گونه‌های کاندیدا آلبیکنس است (۴). برای درمان عفونت‌های ولوواژینال کاندیدیایی از داروهای گروه تری‌آزول‌ها شامل فلوکونازول و ترکونازول؛ از ایمیدازول‌ها شامل کلوتریمازول، میکونازول، ایتراکونازول، وریکونازول، کتوکونازول و داروهای گروه پلی‌ان‌ها مانند نیستاتین (۵) (RN 2009) استفاده می‌شود. برای ارزیابی حساسیت مخمرها نسبت به عوامل ضد قارچی، مطالعات زیادی در دهه‌های اخیر صورت گرفته است (۶) و تکنیک سخت رقیق نمودن ماکروتیوب‌ها به عنوان یک روش استاندارد در بیشتر آزمایشگاه‌های بالینی رفرانس به وسیله کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینی (NCCLS) معرفی شده است (۷). علاوه بر این روش، روش E test نیز روش قابل اعتمادی است. از روش ساده انتشار دیسک نیز در آزمایشگاه‌های بالینی استفاده شده و دارای مزایای زیادی است که از آن جمله می‌توان به ساده بودن آن اشاره نمود (۶). تحقیق حاضر به منظور تعیین الگوی حساسیت و مقاومت در مخمرهای موجود در عفونت ولوواژینال کاندیدیایی زنان مراجعه کننده به بیمارستان مبینی سبزوار با استفاده از این روش صورت گرفت تا بر اساس آن روش‌های درمانی مؤثرتری به پزشکان ارائه گردد.

**مواد و روش‌ها**

این تحقیق یک مطالعه توصیفی تحلیلی مقطعی می‌باشد و بر روی ۱۱۸ نفر که از ۴۳۶ خانم متأهل و

مشکوک به عفونت واژینیت مراجعه کننده به بیمارستان مبینی سبزوار انجام گرفت که در تحقیق قبلی به‌عنوان ولوواژینیت کاندیدیایی در معاینه بالینی آن‌ها توسط متخصصین زنان و زایمان مورد معاینه قرار گرفته بودند و بر اساس تعریفی که در مورد عفونت‌های ولوواژینال وجود دارد (۸)، به دو گروه عفونت ولوواژینال دارای علائم بالینی و بدون علائم بالینی تقسیم شدند؛ بر این اساس، بیمارانی که دارای خارش شدید و ترشح فراوان بودند به عنوان عفونت ولوواژینال دارای علائم بالینی و بیمارانی که فقط دارای ترشح کم و خارش کم و یا بدون خارش بودند و یا دارای خارش شدید و بدون داشتن ترشح و یا ترشح کم بودند، به‌عنوان عفونت ولوواژینال فاقد علائم بالینی در نظر گرفته شدند.

**روش جدا نمودن مخمرها و شناسایی آن‌ها:** ترشحات فورنیکس‌های طرفی و خلفی توسط دو سواب سرپنبه‌ای مرطوب جمع‌آوری شدند و ابتدا به‌صورت مستقیم از نظر سلول‌های مخمری بررسی شدند و سپس در محیط سابورودکستروز آگار کشت داده شدند و مخمرهای رشد یافته بر اساس صفات ماکروسکوپی و میکروسکوپی و تولید لوله زایا در سرم خون و صفات بیوشیمیایی با استفاده از کیت API 32 مورد شناسایی قرار گرفتند.

**روش تعیین الگوی حساسیت دارویی:** در این تحقیق، از دیسک‌های داروی نیستاتین (حاوی IU ۱۰۰ در هر دیسک)، فلوکونازول (۱۰۰ µg در هر دیسک)، کلوتریمازول، اکونازول، میکونازول و کتوکونازول (۵۰ µg) در هر کدام از دیسک‌های ذکر شده) استفاده گردید که از کمپانی Bio-Rad خریداری گردیده بودند و بر اساس روش رفرانس M44-A که توسط کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینی NCCLS توصیه شده است، الگوی حساسیت دارویی مخمرها تعیین گردید. برای انجام این روش ابتدا مخمرها در محیط سابورودکستروز آگار به همراه کلرامفنیکل و جنتامایسین کشت داده شدند و در درجه حرارت ۲۷°C به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند.

مقاومت مخمرها به داروهای ضد قارچی گروه آزول به ترتیب به صورت زیر بود. پنجاه و سه مورد (۴۴/۹ درصد) به فلوکونازول، ۲۶ مورد (۲۲ درصد) به میکونازول، ۱۰ مورد (۸/۵ درصد) به کلوتریمازول و ۲ مورد (۱/۷ درصد) به کتوکونازول مقاوم (۲۷ درصد) بودند. در این تحقیق، ۶ مورد (۱۳ درصد) از گونه‌های کاندیدا آلیکنس، یک مورد (۴ درصد) از گونه‌های کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کفیر نسبت به داروی کلوتریمازول، ۳۹ مورد (۷۵ درصد) از گونه‌های کاندیدا آلیکنس، ۶ مورد (۱۲ درصد) از گونه‌های کاندیدا گلابراتا و ۳ مورد (۵/۸ درصد) از گونه‌های کاندیدا کفیر نسبت به دارو فلوکونازول، ۲ (۸ درصد) مورد از گونه‌های کاندیدا گلابراتا نسبت به داروی کتوکونازول، ۲۰ مورد (۴۳ درصد) از گونه‌های کاندیدا آلیکنس، ۳ مورد (۱۲ درصد) از گونه‌های کاندیدا گلابراتا و یک مورد (۴ درصد) از گونه کاندیدا کفیر نسبت به داروی میکونازول مقاوم بودند اما هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به داروی اکونازول مشاهده نگردید. ولی ۳۱ مورد (۶۷ درصد) از گونه‌های کاندیدا آلیکنس، ۲ مورد (۸ درصد) از گونه‌های کاندیدا گلابراتا، یک مورد (۲۵ درصد) از گونه‌های کاندیدا کروزهای و ۳ مورد (۱۲ درصد) از گونه‌های کاندیدا کفیر نسبت به اکونازول مقاومت نسبی داشتند (جدول ۲).

در این تحقیق، ۲۸ الگوی مختلف مقاومت دارویی در مخمرهای جدا شده از بیماران به داروهای گروه آزول مشاهده گردید، به طوری که ۴۸ مورد (۴۰/۷ درصد) آن‌ها به همه داروهای گروه ایمیدازول حساس بودند و ۶ مورد (۵/۱ درصد) نسبت به داروی فلوکونازول مقاوم و نسبت به سایر داروها حساس بودند. همچنین ۷۰ مورد (۵۹/۳ درصد) از کل مخمرها به یکی از مشتقات آزول مقاومت نشان دادند که این حالت در کاندیدا آلیکنس ۴۲ مورد (۳۵/۹ درصد)، کاندیدا گلابراتا ۱۰ مورد (۸/۴ درصد)، ۴ مورد (۳/۴ درصد) کاندیدا کروزهای و ۱۱ مورد (۹/۳ درصد) کاندیدا کفیر بود. میزان بروز مقاومت متقاطع

سپس سوسپانسیون از کلنی مخمری در آب مقطر استریل با کدورت استاندارد 0.5 McFarland تهیه گردید و بعد از غوطه‌ور نمودن یک سوآپ سرپنبه‌ای استریل در محلول سوسپانسیون، آن‌ها را به صورت خطی در پلیت‌های ۹۰ میلی‌متری حاوی محیط مولر هیتتون کشت دادیم و سپس دیسک‌های دارویی با فواصلی معین در آن‌ها قرار داده شد. بعد از نگهداری در درجه حرارت  $37^{\circ}\text{C}$  به مدت ۲۴ ساعت قطر منطقه‌ای که رشد مخمرها توسط دیسک‌های حاوی دارو مهار شده بودند توسط کولیس اندازه گرفته شد و بر اساس دستورالعمل سازنده شماره یک، حساسیت آن‌ها نسبت به داروها تعیین گردید.

**آنالیز آماری:** داده‌های به دست آمده در جداول دو بُعدی توصیف و ارتباط حساسیت دارویی با نوع عفونت ولوواژینال کاندیدیایی (دارای علائم بالینی و بدون علائم بالینی) و نیز ارتباط حساسیت به یک دارو نسبت به حساسیت با یک داروی دیگر با استفاده از آزمون‌های مجذور کای، کاپا و ضریب همبستگی خطی و نرم افزار SPSS.11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

## یافته‌ها

در این تحقیق، ۱۱۸ مخمر از ۴۳۶ بیمار مشکوک به ولوواژینیت کاندیدیایی جدا گردید که کاندیدا آلیکنس با فراوانی ۴۶ (۳۹ درصد)، کاندیدا گلابراتا با فراوانی ۲۵ (۲۱/۲ درصد)، کاندیدا کفیر با فراوانی ۲۵ (۲۱/۲ درصد) کاندیدا کروزهای و ساکارومایسس سرویسسیه هر کدام با فراوانی ۴ (۳/۴ درصد)، کاندیدا هولمی با فراوانی ۳ (۲/۵ درصد)، کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا ساکه و کاندیدا اینکون - نروژیکوس هر کدام با فراوانی ۲ (۱/۷ درصد)، کاندیدا پاراپسیلوزیس، کاندیدا دابلینسیس، کاندیدا رگوزا، ردوترولا گلوئینس و گونه زایگوساکارومایسس هر کدام با فراوانی یک (۰/۸ درصد) بودند (جدول ۲). در این تحقیق تمام مخمرهای جدا شده به داروی نیستاتین حساس بودند.

جدول ۱: داروهای مورد استفاده به همراه منطقه مهارتی و تفسیر آن‌ها

دارو	منطقه مهارتی	مقدار دارو در دیسک	قطر منطقه مهار شده بر حسب میلی متر	نتایج
	نیستاتین	۱ واحد	>۱۰	حساس
		بین المللی	=۱۰	حساس
			≤۱۹	حساس
	فلوکونازول	۲۵ µg	۱۵-۱۸	وابسته به دوز
			≥۱۴	مقاوم
	ایمیدازولها (اکونازول، کلوتریمازول، میکونازول و کتوکانازول)	۵۰ Mg	=۲۰	حساس
			۱۰-۲۰	وابسته به دوز
			=۱۰	مقاوم

جدول ۲: نتایج بررسی حساسیت انواع مخمرها به داروهای مورد مطالعه

مخمرها	داروها													
	پلی آن نیستاتین		کلوتریمازول		فلوکونازول		میکونازول		آزول ها		کتوکانازول		اکونازول	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کاندیدا آلبیکنس	۴۶	۳۹	۱۴	۱۷/۵	۷	۱۱/۷	۱۲	۱۵/۳	۱۰	۱۵/۹	۱۵	۱۹/۲		
کاندیدا گلابراتا	۲۵	۲۱/۲	۲۲	۲۷/۵	۱۷	۲۸/۳	۲۲	۲۸/۳	۲۰	۳۱/۷	۲۳	۲۹/۵		
کاندیدا کروزه ای	۴	۳/۴	۴	۵	۳	۵	۴	۵/۱	۰	۰	۳	۳/۸		
کاندیدا کفیر	۲۵	۲۱/۲	۲۴	۰	۲۲	۳۶/۷	۲۴	۳۰/۸	۲۲	۳۴/۹	۲۲	۲۸/۲		
ساکارومایسس سرویسیه	۴	۳/۴	۴	۵	۳	۵	۴	۵/۱	۳	۴/۸	۳	۳/۸		
کاندیدا تروپیکالیس	۲	۱/۷	۲	۲/۵	۲	۳/۳	۲	۲/۶	۱	۱/۶	۲	۲/۶		
کاندیدا دابلینسیس	۱	۰/۸	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰		
کاندیدا هولمتی	۳	۲/۵	۰	۰	۲	۳/۳	۳	۳/۸	۳	۴/۸	۳	۳/۸		
کاندیدا اینکون-نروژیکوس	۲ (۱/۷)	۱/۷	۲	۲/۵	۰	۰	۲	۲/۶	۲	۲/۶	۲	۲/۶		
گونه زایگوسا کارومایسس	۱	۰/۸	۱	۱/۳	۱	۱/۷	۱	۱/۳	۱	۱/۶	۱	۱/۳		
کاندیدا پاراپسیلوریزس	۱	۰/۸	۱	۰	۱	۱/۷	۱	۱/۳	۱	۱/۶	۱	۱/۳		
ردوترولا گلوتینیس	۱	۰/۸	۱	۱/۳	۰	۰	۱	۱/۳	۱	۱/۶	۱	۱/۳		
کاندیدا ساکه	۲	۱/۷	۱	۱/۳	۰	۰	۱	۱/۳	۰	۰	۱	۱/۳		
کاندیدا رگوزا	۱	۰/۸	۱	۱/۳	۱	۱/۷	۱	۱/۳	۱	۱/۶	۱	۱/۳		
جمع	۱۱۸	۰	۸۰	۶۷/۸	۶۰	۵۰/۸	۷۸	۶۶/۱	۶۳	۵۳/۴	۷۸	۶۶/۱		

و اکونازول و نیز کتوکانازول و اکونازول هر کدام ۳۳ مورد (۲۷/۹ درصد) بود که بالاترین آن‌ها در کاندیدا آلبیکنس دیده شد به طوری که در مورد داری فلوکانازول با کلوتریمازول و کتوکانازول ۳۱ مورد (۶۷/۴ درصد)، فلوکانازول با میکونازول و نیز کتوکانازول با اکونازول و میکونازول ۲۹ مورد (۶۳ درصد)، داری کلوتریمازول با کتوکانازول و میکونازول ۲۸ مورد (۶۰/۹ درصد)، داری اکونازول با فلوکانازول و میکونازول ۲۷ مورد (۵۴/۳ درصد) و اکونازول با کلوتریمازول ۵۴/۳

داروهای فلوکانازول و کلوتریمازول ۳۷ مورد (۳۱/۴ درصد)، داروهای فلوکانازول و کتوکانازول ۳۶ مورد (۳۰/۵ درصد)، داروهای فلوکانازول و میکونازول ۴۴ مورد (۳۷/۴ درصد)، داروهای فلوکانازول و اکونازول ۳۴ مورد (۲۸/۸ درصد)، داروهای کلوتریمازول و کتوکانازول ۳۳ مورد (۲۸ درصد)، داروهای کلوتریمازول میکونازول و اکونازول ۲۸ مورد (۲۸/۸ درصد)، داروهای کلوتریمازول و اکونازول ۲۹ مورد (۲۴/۵ درصد)، داروهای کتوکانازول و میکونازول ۳۴ مورد (۲۸/۸ درصد) و داروهای میکونازول

جدول ۳: فراوانی مقاومت متقاطع به داروهای مورد مطالعه در مخمرهای مورد بررسی

داروها	فلوکونازول و کلوتریمازول	فلوکونازول و میکونازول	فلوکونازول و ایتراکانازول	فلوکونازول و ویتراکانازول	فلوکونازول و کتوکونازول	فلوکونازول و ایتراکانازول	فلوکونازول و ویتراکانازول	فلوکونازول و کتوکونازول	فلوکونازول و ایتراکانازول	فلوکونازول و ویتراکانازول	مخمرها
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
کاندیدا آلبیکنس	۳۱ (۸۶/۱)	۲۸ (۸۲/۴)	۲۵ (۸۶/۴)	۲۸ (۸۲/۴)	۲۹ (۸۷/۹)	۲۷ (۷۹/۴)	۲۹ (۸۶/۱)	۲۷ (۷۹/۴)	۲۸ (۸۲/۴)	۲۹ (۸۷/۹)	کاندیدا آلبیکنس
کاندیدا گلابراتا	۲ (۵/۴)	۱ (۳/۴)	۱ (۳/۴)	۱ (۳/۴)	۱ (۳/۴)	۱ (۳/۴)	۳ (۸/۳)	۶ (۱۳/۶)	۱ (۲/۹)	۱ (۳/۴)	کاندیدا گلابراتا
کاندیدا کروزه ای	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا کروزه ای
کاندیدا کفیر	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۳/۴)	۲ (۵/۹)	۱ (۲/۸)	۳ (۶/۸)	۲ (۵/۹)	۱ (۳/۴)	کاندیدا کفیر
ساکارومایسس سروسیه	۰	۰	۰	۰	۰	۱ (۲/۹)	۰	۱ (۲/۳)	۰	۰	ساکارومایسس سروسیه
کاندیدا تروپیکاليس	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا تروپیکاليس
کاندیدا دابلینسیس	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۳/۴)	۱ (۲/۹)	۰	۱ (۲/۳)	۱ (۲/۹)	۱ (۳/۴)	کاندیدا دابلینسیس
کاندیدا هولمی	۰	۰	۰	۱ (۲/۹)	۰	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا هولمی
کاندیدا اینکون-نروژیکوس	۱ (۲/۷)	۰	۰	۰	۱ (۳/۴)	۰	۰	۲ (۴/۵)	۰	۰	کاندیدا اینکون-نروژیکوس
گونه زایگوسا کارومایسس	۰	۰	۰	۱ (۲/۹)	۰	۰	۰	۰	۰	۰	گونه زایگوسا کارومایسس
کاندیدا پاراپسیلوزیس	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا پاراپسیلوزیس
ردوترولا گلوتینیس	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	ردوترولا گلوتینیس
کاندیدا ساکه	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۲/۷)	۱ (۳/۴)	۱ (۲/۹)	۱ (۲/۸)	۲ (۴/۵)	۱ (۲/۹)	۱ (۳/۴)	کاندیدا ساکه
کاندیدا رکوزا	۰	۰	۱ (۲/۹)	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	کاندیدا رکوزا
جمع	۳۷ (۳۱/۴)	۳۴ (۲۸/۸)	۲۹ (۲۴/۵)	۳۴ (۲۸/۸)	۳۳ (۲۷/۹)	۳۴ (۲۸/۸)	۴۴ (۳۷/۴)	۳۶ (۳۰/۵)	۴۴ (۳۷/۴)	۳۳ (۲۷/۹)	جمع

درصد) می‌باشد (جدول ۳).

گونه‌های مخمرها و تعیین گونه‌های حساس در مطالعات قبلی بوده است (۹)، از این روش برای تعیین میزان حساسیت مخمرها به داروهای ضد قارچی استفاده گردید.

در این تحقیق، تمام گونه‌های مخمرها نسبت به داروی نیستاتین حساس بودند و مشابه نتایج مطالعه فان در چین بر روی مخمرهای جدا شده از ولوواژینال کاندیدیایی (۱۰) و نیز مطالعه ریشتر و همکاران (۱۱) است، ولی مغایر با گزارش مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) می‌باشد (۱۲). نسبت حساسیت گونه کاندیدا آلبیکنس نسبت به نیستاتین در سایر مطالعات یکسان نیست و فان درصد بالای حساسیت گونه‌های کاندیدا آلبیکنس را نسبت به نیستاتین به علت مصرف زیاد داروهای گروه

## بحث

برای تعیین میزان حساسیت گونه‌های کاندیدا نسبت به داروهای ضد قارچی از روش‌های میکرودیولوشن، ماکرودیولوشن، آگار دیلوشن و انتشار دیسک دارویی در محیط کشت آگار استفاده می‌شود، به دلیل این‌که روش انتشار دیسک دارویی روش ساده و ارزانی است و از طرف دیگر، نتایج حاصل از آن با نتایج روش ماکرو دیلوشن استاندارد که توسط کمیته ملی استانداردها برای تعیین مقاومت دارویی معرفی شده است، ۹۵ درصد مطابقت دارد و این روش، روشی مناسب برای غربالگری

آزول در دو دهه اخیر می‌داند (۱۶-۱۰).

داروهای ضد قارچی گروه آزول با مهار سنتز ارگوسترول مانع از رشد مخمرها و مرگ سلولی آنها می‌شوند (۱۶). مکانیزم‌های مقاومت مخمرها به داروهای ضد قارچی گروه آزول شامل تجمع زیاد ستوکروم P450 (که در دمیلاسیون لانسترول نقش دارد) در درون سلول و کاهش تمایل آن به آزول‌ها و نارسایی سلول در تجمع این مواد و غیر فعال نمودن آنزیم استرول ۵ و ۶ دساتوراز و در نهایت تغییر مسیر بیوسنتز ارگوسترول می‌باشد (۱،۱۶).

آزمون مجذور کای نشان داد که اختلاف معناداری در میزان نسبت مقاومت به داروهای گروه آزول در گونه‌های کاندیدا آلیکنس با گونه‌های کاندیدا غیر آلیکنس وجود دارد ( $p < 0/01$ ) و با توجه به نسبت شانس در این مطالعه که در مورد فلوکونازول ۲/۹، کلوتریمازول ۶/۹، میکونازول ۲/۷، کتوکونازول ۷/۳ و اکونازول ۴/۶ می‌باشد، شانس بروز مقاومت به داروهای فوق در در گونه‌های آلیکنس نسبت گونه‌های غیر آلیکنس بیشتر است. این یافته با مطالعات دیگران که دلالت بر بروز مقاومت بیشتر در گونه‌های کاندیدا غیر آلیکنس نسبت به گونه‌های آلیکنس دارد (۱)، مغایرت دارد. بیشترین مقاومت گزارش شده در مورد گونه کاندیدا، مقاومت نسبت به مشتقات آزول است (۱۷) و در مطالعه حاضر نیز ۴۰ مورد (۹۱/۳ درصد) از کل گونه‌های کاندیدا آلیکنس به مشتقات آزول مقاوم بودند.

فلوکونازول نیز یکی از مشتقات آزول است که بر موارد بالینی ناشی از کریپتوکوکوس نئوفورمانس و گونه‌های کاندیدا مؤثر است که استفاده روزافزون از این دارو منجر به بروز موارد مقاوم در بین گونه‌های کاندیدا به‌ویژه کاندیدا گلابراتا و کاندیدا کرووزه‌ای می‌گردد (۱۸). الگوهای حساسیت گونه‌های کاندیدا نسبت به این دارو به دنبال استفاده مداوم این دارو در حال تغییر است. بنابراین نظارت دقیق و روتین و نیز انجام تست‌های

حساسیت در آزمایشگاه ضروری بوده و به پزشکان در اتخاذ درمان مناسب برای بیماران کمک می‌کند. آنالیز آماری کاپا نشان داد که مقاومت متقاطع گونه‌های مخمر به کلوتریمازول و فلوکونازول با افزایش مقاومت به کتوکونازول و میکونازول و افزایش حساسیت به اکونازول و مقاومت متقاطع گونه‌های فلوکونازول و کتوکونازول و نیز مقاومت متقاطع به داروهای فلوکونازول و اکونازول با افزایش مقاومت به سایر داروهای گروه آزول همراه است ولی مقاومت متقاطع به داروهای فلوکونازول و میکونازول با افزایش مقاومت به داروهای کلوتریمازول و کتوکونازول همراه است؛ مقاومت متقاطع گونه‌های مخمر به داروهای کلوتریمازول و کتوکونازول با مقاومت به داروهای فلوکونازول و میکونازول همراه است و مقاومت متقاطع گونه‌های مخمر به داروهای کلوتریمازول و میکونازول با افزایش مقاومت به داروهای کتوکونازول و فلوکونازول همراه است و مقاومت متقاطع گونه‌های کلوتریمازول و میکونازول با افزایش مقاومت به داروهای کتوکونازول و فلوکونازول همراه است و مقاومت متقاطع گونه‌های کلوتریمازول و اکونازول همراه با افزایش مقاومت به سایر داروهای گروه آزول است.

در این مطالعه، ارتباط معناداری بین مقاومت مخمرها به داروهای گروه آزول با یکدیگر وجود داشت ولی این ارتباط معنادار بین آنها با نیستاتین که یک دارو از گروه پلی‌ان‌ها است، وجود نداشت که دلیل آن را می‌توان مکانیسم مشابه داروهای گروه آزول بر روی مخمرها دانست که این مکانیسم با مکانیسم داروهای گروه پلی‌ان متفاوت است (۱۹).

در این تحقیق، ۳۹ مورد از تمام گونه‌های کاندیدا آلیکنس به داروی فلوکونازول حساس و ۷ مورد مقاوم بودند و تنها ۶ مورد (۵/۲ درصد) از سایر مخمرها الگوی حساسیت آنها نسبت به فلوکونازول به صورت مقاومت وابسته به دوز بود که باید مقدار حداقل غلظت دارویی که برای مهار رشد آنها (MIC) لازم است، از روش‌های کمی مانند E-test و یا Microdilution tests تعیین گردد و بر اساس آن، الگوی مقاومت آنها تعیین گردد. ولی

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح پژوهشی شماره ۱۲۲/۳۰۵ دانشگاه علوم پزشکی سبزوار می‌باشد که در انستیتو تحقیقاتی بهداشت شهر لیسبون کشور پرتغال انجام شده است. نویسنده صمیمانه از دکتر ژوا براندو به خاطر دادن داروهای ضد قارچی و نیز آقای حسن رخشانی به خاطر مشاوره آماری، تشکر می‌نماید.

مطالعات نشان داده است که در بیماری‌هایی که عامل اتیولوژیک آن‌ها در تست حساسیت دارای مقاومت وابسته به دوز هستند، برای داشتن یک اثر درمانی مناسب باید از دوز دارویی بیشتری استفاده گردد (۶،۲۰). حساسیت آزمایشگاهی کاندیدا دابلینینسیس نسبت به عوامل ضدقارچی مختلف بررسی شده است؛ بیشتر ایزوله‌ها به داروهای ضدقارچی حساس بودند که در این میان ۷۵/۹ درصد به کتوکونازول حساس و ۸۶/۲ درصد به فلوکونازول و ایتراکونازول حساس بودند (۲۰).

### References

1. Maraca G, Manzara S, Dettori G. In vitro susceptibility of 119 yeast isolates to fluconazole, 5-fluorocytosine, amphotericin B and ketoconazole. *Hemotherapy*. 1991; 37(1): 23–31.
2. Berg AO, Heidrich FE, Fihn SD, Bergman JJ, Wood RW, Stam WE, et al. Establishing the cause of genitourinary symptoms in women in a family practice: comparison of clinical examination. *JAMA*. 1984; 251: 620-5.
3. Spinillo A, Capuzzo E, Gulminetti R, Marone P, Colonna L, Piazzini G. Prevalence of and risk factors for fungal vaginitis caused by non-albicans species. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 176: 138-41.
4. Singh S, Sobel JD, Bhargava P, Boikov D, Vazquez JA. Vaginitis due to *Candida krusei*: epidemiology, clinical aspects, and therapy. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 1066–70.
5. Soong D, Einarson A. Vaginal yeast infections during pregnancy Canadian Family Physician. 2009; 55: 255-6.
6. Barry AL, Brown SD. Determining Susceptibility of *Candida* Species. *J.Clin.Microbiol*. 1996; 34:2154-7.
7. National Committee for Clinical Laboratory (NCCL) Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Tentative standard M27-T. Villanova, Pa. 1995.
8. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med*. 1997; 337(26):1896–1903.
9. Sandven P. Detection of fluconazole-resistant *Candida* Strains by a disc diffusion screening Test. *J.Clin.Microbio*. 1999; 37(12): 3856–9
10. Richter SS GR, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 2155–62.
11. Shang Rong Fan XPLaJWL. Clinical characteristics of vulvovaginal candidiasis and antifungal susceptibilities of *Candida* species isolates among patients in southern China from 2003 to 2006. *J Obstet Gyn Res*. 2008; 34(4): 561–6.
12. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guideline. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2006; 55: RR–11.
13. Fan SR LX. In vitro miconazole susceptibility and clinical outcome in vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynl Obstet*. 2007; 97: 207–8.
14. Consolaro MEL AT, Svidzinski AE, Peralta RM, Svidzinski TIE. Vulvovaginal candidiasis is associated with the production of germ tubes by *Candida albicans*. *Mycopathologia*. 2005; 159: 501–7.
15. Sojakova M LD, Borovsky M, Subik J. Fluconazole and itraconazole susceptibility of vaginal yeast isolates from Slovakia. *Mycopathologia*. 2004; 157: 163–9.

16. Sanglard D IF, Calabrese D, Micheli M, Bille J. Multiple. Multiple resistance mechanisms to azole antifungals in yeast clinical isolates. *Drug Resist Updates*. 1998; 1: 255–65.
17. Kontoyiannis DP LR. Antifungal drug resistance of pathogenic fungi. *Lancet*. 2002; 359: 1135–44.
18. Messer SA DD, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Pfaller MA. Activities of micafungin against 315 invasive clinical isolates of fluconazoleresistant *Candida* spp. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 324-6.
19. Warnock DW. Azole drug resistance in *Candida* species. *J MedMicrobiol*. 1992; 37: 225–6.
20. Quindos G CMA, Arevalo MP, Salgado J, Alonso Va R, Rodrigo JM, et al. In-vitro susceptibility of *Candida dubliniensis* to current and antifungal agents. *Chemotherapy*. 2000; 46: 395-401.