Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 32, No. 2, Summer 2022 **ORIGINAL ARTICLE**

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]

[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]

Comparison of sensitivity to fluconazole and itraconazole in patients with vaginal candidiasis referred to hospitals of Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences

Roya Torkamani[1], Parvaneh Adimi Naghan[2], Mohammad Karim Rahimi[3]

[1]Intern, Medical Faculty, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[2]Assistant Professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[3]Associate Professor, Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Vaginal candidiasis is a common cause of vaginal infections. Currently, for treatment of these infections, fluconazole is prescribed more than other drugs; so determining the drug resistance of Candida to fluconazole and comparing it with itraconazole as a substitute has been one of the main objectives of this study.

Materials and methods: Of 180 patients with symptoms of vaginal candidiasis, clinical examination, sampling and culture were performed. *Candida albicans* were identified by morphological and physiological methods and non-*Candida albicans* candida isolates by PCR-RFLP method. Susceptibility testing for antifungal drugs was performed by disk diffusion method based on CLSI M44-A protocol.

Results: Out of 180 patients, 93 patients with positive culture and 98 strain of Candida were isolated. The mean age of patients was 30±0.73 years and the most common clinical complaints was itching (>98%) and vaginal discharge (88%). *Candida albicans* (80.61%) was the most common causative agent. The resistance of *Candida albicans* to fluconazole and itraconazole was 45.6% and 16.5%, respectively, and for non-albicans candida isolates were 53% and 42%, respectively. This difference was statistically significant ($P<0.0001$).

Conclusion: The results of this study suggest that culturing of vaginal samples have essential role for diagnosis of vaginal candidiasis, and treatment with antifungal drugs should be performed after antifungal susceptibility tests.

Keywords: *Vaginal candidiasis, Disk diffusion, Antifungal drugs, Antifungal susceptibility tests.*

Cited as: Torkamani R, Adimi Naghan P, Rahimi MK. Comparison of sensitivity to fluconazole and itraconazole in patients with vaginal candidiasis referred to hospitals of Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences. Medical Science Journal of Islamic Azad University 2022; 32(2): **157-165.**

Correspondence to: Parvaneh Adimi Naghan
Tel: *+98 09126085209*
E-mail: parvanehadimi@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2190-4282
Received: 2 Nov 2021; **Accepted:** 9 Feb 2022

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۲، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۱، صفحات ۱۵۷ تا ۱۶۵

Original Article

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]
[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]

مقایسه حساسیت به داروی ضد قارچی فلوکونازول با ایتراکونازول در مبتلایان به کاندیدیازیس واژینال مراجعه کننده به بیمارستان‌های تابعه دانشگاه آزاد اسلامی علوم پزشکی تهران

رویا ترکمنی [۱]، پروانه عدیمی ناغان [۲]، محمد کریم رحیمی [۳]

[۱] اینترن، دکترای عمومی پزشکی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران دانشگاه آزاد اسلامی، تهران ، ایران
[۲] استادیار، دکترای قارچ شناسی پزشکی، گروه انگل شناسی قارچ شناسی ،دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] دانشیار، دکترای میکروبشناسی پزشکی، گروه میکروبیولوژی ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *کاندیدیازیس واژینال، عامل شایع عفونت در خانم‌ها است. فلوکونازول بیشتراز بقیه داروها جهت درمان تجویز می‌شود. بنابراین تعیین میزان مقاومت دارویی کاندیدا به فلوکونازول و مقایسه آن با داروی ایتراکونازول به عنوان جانشین از اهداف اصلی این بررسی بود.*

روش بررسی: *در این مطالعه مقطعی تجربی، از ۱۸۰ بیمار با علائم کاندیدیازیس واژینال ضمن معاینه بالینی، نمونه برداری و کشت انجام گردید. گونه کاندیدا آلبیکنس به کمک روش های مرفولوژیک و فیزیولوژیک و کاندیداهای غیر کاندیدا آلبیکنس به کمک روش PCR-RFLP تعیین گونه شدند. تست حساسیت به داروهای ضد قارچی براساس پروتوکل CLSI M44-A به روش دیسک دیفیوژن انجام شد.*

یافته‌ها: *از ۱۸۰ بیمار مورد بررسی، ۹۳ بیمار دارای کشت مثبت و ۹۸ ایزوله کاندیدا جدا شد. میانگین سنی بیماران ۰/۷۳ ± ۳۰ سال و شایع‌ترین علامت‌های بالینی، خارش (۹۸٪<) ، ترشحات واژن (۸۸٪) گزارش شد. کاندیدا آلبیکنس (۸۰/۶۱٪) شایع‌ترین گونه عامل بیماری تشخیص داده شد. میزان مقاومت کاندیدا آلبیکنس به فلوکونازول و ایتراکونازول به ترتیب ۴۵/۶٪ و ۱۶/۵٪ و برای کاندیداهای غیر آلبیکنس به ترتیب ۵۳٪ و ۴۲٪ مشاهده شد. این تفاوت از نظر آماری معنی دار نشان داده شد (P<۰/۰۰۱).*

نتیجه‌گیری: *نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تشخیص کاندیدیازیس واژینال نیازبه انجام کشت دارد و درمان با داروهای ضد قارچی باید بعد از انجام آنتی بیوگرام انجام شود.*

واژگان کلیدی: *کاندیدیازیس واژینال، دیسک دیفیوژن، داروهای ضد قارچی، تست‌های حساسیت به داروهای ضد قارچی.*

مقدمه

گونه‌های کاندیدا، ۵۰-۲۰ درصد فلور نرمال دستگاه ژنیتال در زنان را تشکیل می‌دهند (۳-۱). استقرار عفونت قارچی توسط گونه‌های کاندیدا به واسطه وجود فاکتورهای مستعد کننده در بیماران از قبیل استفاده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف، دیابت ملیتوس، نقص‌های سیستم ایمنی (ایدز، پیوندها)، مصرف داروهای ضد بارداری و حاملگی هستند. آنتی بیوتیک‌ها با برهم زدن تعادل بین فلور میکروبی، در دیابت، با بالارفتن میزان قند درمخاط و ترشحات واژن شرایط برای رشد بیشتر قارچ های کاندیدافراهم می‌کنند (۴, ۵). در حاملگی، افزایش میزان پروژسترون و استروژن، به خصوص در سه ماه آخر حاملگی، وجود دارد. پروژسترون

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی ، گروه انگل شناسی قارچ شناسی، پروانه عدیمی ناغان (**email**: parvanehadimi@gmail.com)
ORCID ID:0000-0002-2190-4282

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۸/۱۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۲۰

فعالیت نوتروفیل‌ها را بر علیه قارچ‌های کاندیدا مهار می‌کند و استروژن نیزتوانایی مهار رشد کاندیدا آلبیکنس در روی سلول‌های اپی تلیال واژن را کاهش می‌دهد (۶, ۷).

تقریباً ۷۵٪ تمام زنان در طول زندگی حداقل یک بار ابتلا به کاندیدیازیس واژینال را تجربه کرده‌اند (۸, ۹). عود عفونت بین ۵۰-۴۰ درصد گزارش شده است و تقریباً ۱۰-۵ درصد این زنان در طول یک سال چهار بار یا بیشتر علائم این عفونت را نشان می‌دهند (۱۲-۱۰). برمبنای مطالعات بالینی، علائم و نشانه‌های بسیار متنوعی در موارد کاندیدیازیس واژینال وجود دارد. شکایت اصلی بیماران در اکثر موارد، سوزش و خارش، درد، افزایش ترشحات و مقاربت دردناک است و در معاینه بالینی بیماران نیز التهاب و قرمزی واژن گزارش می‌شود (۱۳).

PH واژن درخانم‌های بالغ درسنین قبل از یائسگی بین ۳/۸ تا ۴/۵ است. PH واژن در خانم‌های مبتلا به کاندیدیازیس واژینال نیز درهمین محدوده است (۱۴).

موارد درمان نشده کاندیدیازیس واژینال می‌تواند منجر به کوریوآمنیونی در خانم‌های باردار (chorioamnionitis)، سقط جنین، به دنیا آمدن نوزاد نارس، کاندیدیازیس نوزادان و حتی کاندیدمی در نوزادان نارس (preterm) گردد .التهاب لگنی مادران ونازایی در خانم‌های غیرحامله که کاندیدیازیس واژینال را درمان نکرده اند نیزگزارش شده است (۱۵).

ازبین گونه‌های کاندیدا، کاندیدا آلبیکنس به عنوان قارچ پاتوژن فرصت طلب، شایع‌ترین عامل کاندیدیازیس واژینال است. البته کاندیداهای غیر آلبیکنس از قبیل کاندیدا گلابراتا، کاندیدا تروپیکالیس، کاندیدا کروزیی و... نیز با شیوع کمتر می‌توانند عامل این بیماری باشند (۱, ۲, ۱۸-۱۶). موارد عفونت‌های مخلوط با بیش از یک گونه کاندیدا نیزگزارش شده است (۱۹).

الگوی حساسیت دارویی قارچ ها درحال تغییر است و موارد عدم پاسخ به درمان به دلیل مقاومت به داروهای ضد قارچی نیز گزارش می‌شود (۲۳-۲۰). از انجا که تست‌های حساسیت به داروهای ضد قارچی به طور روتین در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی ایران انجام نمی‌شود و فلوکونازول به عنوان داروی انتخابی توسط متخصصین بالینی جهت درمان این عفونت‌ها استفاده می‌گردد؛ لذا میزان حساسیت به این دارو درمقایسه با ایتراکونازول در موارد کاندیدیازیس واژینال و مقاومت دارویی آنها مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

این مطالعه تحلیلی و تجربی بین مهر ۱۳۹۹ تا مرداد ۱۴۰۰ در آزمایشگاه قارچ شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی انجام پذیرفت. حجم نمونه شامل ۱۸۰ خانم مشکوک به کاندیدیازیس واژینال مراجعه کننده به بیمارستان‌ها و درمانگاه‌های تهران بودند که با شکایاتی از قبیل خارش، ترشحات واژینال، مقاربت دردناک (dyspareunia)، سوزش ادرار (dysuria) مراجعه کردند و در معاینات بالینی دارای التهاب و قرمزی یا پلاک‌های غشاءکاذب پنیری واژینال (pseudomembrane) بودند. در نهایت ۹۸ جدایه کاندیدایی از ۹۳ بیمار، معیارهای ورود به این مطالعه را داشتند. از کلیه بیماران به شیوه میدانی و به وسیله پرسشنامه اطلاعات لازم جمع آوری گردید.

جمع آوری نمونه

ابتدا با دو سواب استریل پنبه‌ای و فراخگر (speculum) از مخاط واژن و ترشحات هر بیمار نمونه‌ها جمع اوری گردید. یک سواب برای ازمایش مستقیم و دیگری برای کشت بود. آزمایش مستقیم به کمک رنگ آمیزی گرم و هیدروکسید پتاسیم و برای کشت، نمونه‌ها دربشقاب‌های پتری (Petri dish) حاوی محیط‌های سابورودکستروزاگار، سابورودکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل (Merck, Germany) و برای یافتن موارد عفونت‌های مختلط، در محیط کروم آگار کاندیدا (HiMedia, India) به روش کشت خطی (streak culture) کشت شدند. گرمخانه گذاری (انکوباسیون) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷۲ ساعت و در صورت منفی بودن تا یک هفته از نظر ایجاد کلنی بررسی می‌شدند. با توجه به اینکه قارچ‌های کاندیدا فلور طبیعی واژن نیز هستند، رشد بیش از ۱۰۰۰ کلنی به عنوان عامل عفونت مورد بررسی قرار گرفتند.

تست‌های آزمایشگاهی تشخیصی

برای تمام کلنی‌های مخمری با تعداد با ارزش مشاهده شده در کشت، تست تولید لوله زایا با استفاده از سرم اسب و گرمخانه گذاری به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و تست تولید کلامیدوکونیدیا با استفاده از کشت در محیط کورن میل آگار (HiMedia, India) حاوی توئین ۸۰ انجام گرفت. مخمرهایی که کلنی سبز در محیط کاندیدا کروم آگار داشتند و در محیط کورن میل اگار کلامیدوکونیدیا، هایف یا پسودوهایف و بلاستوکونیدیا نشان می‌دادند، از نظر توانایی رشد در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷۲ ساعت مورد بررسی قرار گرفته و در صورت توانایی رشد به عنوان کاندیدا آلبیکنس ثبت شدند. برای

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]
[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]

تشخیص کاندیداهای غیر آلبیکنس از روش PCR-RFLP استفاده شد (۲۴).

تست حساسیت به داروهای ضد قارچی

به منظور تعیین حساسیت به داروهای ضد قارچی از پروتوکل CLSI M44-A استفاده شد (۲۵) به این منظور ۵ کلنی خالص از هر جدایه مخمری قارچ های کاندیدا برداشت شد ودر داخل سرم فیزیولوژی استریل (۰/۸۵٪ کلرور سدیم در آب مقطر) سوسپانسیون تهیه گردید سپس کدورت آن با استفاده از سرم فیزیولوژی استریل با کدورت لوله حاوی استاندارد شماره نیم مک فارلند معادل گردید. چنین رقتی، کدورتی معادل cfu/ml ۱۰^۶ ×۵ تا ۱۰^۶ ×۱ مخمر دارد. با کمک یک سواپ پنبه‌ای استریل از لوله حاوی سوسپانسیون استاندارد هر جدایه کاندیدا برداشت، و در تمام سطح بشقاب پتری حاوی محیط مولر هینتون آگار (Merck, Germany)، گلوکز (۲ ٪) و رنگ متیلن بلو (۰/۵ µg/ml) کشت شد. بعد از گذشت مدت زمان ۵ دقیقه پلیت‌ها با دیسک های داروهای ضدقارچی فلوکونازول و ایتراکونازول (Rosco Diagnostica, Denmark) دیسک گذاری و سپس به مدت ۴۸ – ۲۴ ساعت در دمای ۱±۳۵ درجه سانتی‌گراد قرارداده شدند. برای خواندن نتایج قطر هاله عدم رشد هر دیسک با خط کش اندازه گیری وبا مقایسه با جدول استاندارد ، بصورت حساس، مقاوم و بینابینی (حساسیت وابسته به دوز دارو) برای هر دارو و هر کلنی جداگانه ثبت گردید. برای کنترل کیفی از سویه‌های استاندارد کاندیدا پاراپسیلوزیس (ATCC ۲۲۰۱۹) و کاندیدا کروزئی (۶۲۵۸ ATCC) استفاده گردید.

تحلیل آماری

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ انجام شد. برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی ثبت شد. برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار و برای مقایسه نتایج حساسیت داروها از آزمون‌های t مستقل، فیشر و Chi-Square استفاده شد. سطح معنی‌دار برای تفسیر نتایج کمتر از ۰/۰۵ در نظر گفته شد.

یافته‌ها

دراین بررسی بر اساس استفاده از پرسشنامه ، مشاهدات بالینی و انجام تست های ازمایشگاهی از بین ۱۸۰ بیمار ۹۳ زن با میانگین سنی ۳۰±۰/۷۳ (۴۷ -۲۰ سال) مبتلا به واژینیت کاندیدایی تشخیص داده شدند.

شایع‌ترین شکایت‌های بیماران، خارش (۹۸٪<)، ترشحات واژن (۸۸٪) اکثراً به شکل ترشحات پنیری (۸۱٪)، سوزش (۳۵/۳٪)، مقاربت دردناک (۵۱/۶٪) بود. در معاینه، تورم ناحیه ولووا (۴۸/۳۸٪) نیز وجود داشت. ازمیان بیماران، ۱۴ نفر (۱۵٪) باردار بودند که ۹ نفر (۶۴/۲۸٪) در سه ماه سوم بارداری قرار داشتند. شیوع واژینیت بین زنان باردار و غیر باردار به ترتیب ۶۵/۹٪ و ۴۴/۵٪ بود. ۴ بیمار (۳/۶۸٪) مبتلا به دیابت بودند که یک بیمار گلوکوزوری نیز داشت. ۱۶ بیمار (۱۷/۲٪) داروی ضد بارداری در یک ماه اخیر مصرف کرده بودند و ۶۵ بیمار (۷۰٪) سابقه مصرف دوش واژینال با آب را اظهار می‌کردند (جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی مبتلایان به کاندیدیازیس واژینال برحسب سن، جمعیت شناسی اجتماعی، علائم و نشانه‌های بالینی و گونه‌های کاندیدای مولد بیماری در سال ۱۳۹۹

پارامتر	فراوانی	درصد
سن (به سال)		
۲۰-۲۹	۴۸	۵۲/۱۷
۳۰-۳۹	۳۱	۳۳/۷۰
۴۰-۴۹	۱۳	۱۴/۱۳
حاملگی	۱۴	۱۵
سه ماه اول	۴	
سه ماه دوم	۱	
سه ماه سوم	۹	
مصرف داروی ضدبارداری (OCP) یا استروژن تراپی	۱۶	۱۷/۲
دوش واژینال با آب	۶۵	۷۰
دیابت	۴	۴/۳
آنمی فقر آهن	۳۸	۴۱
علائم بالینی		
ترشحات واژینال	۸۲	۸۸
ترشحات پنیری شکل سفید	۷۵	۸۱
تورم ولووا	۴۵	۴۸/۳۸
سوزش ادرار (dysuria)	۹۲	۹۸/۹۲
مقاربت دردناک (dyspareunia)	۴۸	۵۱/۶۱
خارش (itching)	۹۲	۹۸/۹۲
بوی بد ترشحات با KOH	۱	۱
PHواژن بالای ۴/۵	۱	۱
گونه های عامل بیماری:		
کاندیدا آلبیکنس	۷۴	۸۰
کاندیداهای غیر آلبیکنس	۱۳	۱۴
کاندیا آلبیکنس و کاندیداگلابراتا	۴	۴
کاندیدا پاراپسیلوزیس وکاندیدا گلابراتا	۱	۱
کاندیدا البیکنس و گاردنرلا واژینالیس	۱	۱

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]
[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]

جدول ۲. فراوانی حساسیت به دو داروی ضد قارچی فلوکونازول و ایتراکوونازول برعلیه قارچهای کاندیدای عامل کاندیدیازیس واژینال در سال ۱۳۹۹

داروی ضد قارچ	گونه کاندیدا	حساس	بینابینی	مقاوم
		تعداد (٪)	تعداد (٪)	تعداد (٪)
فلوکونازول	کاندیدا آلبیکنس	(۵۴/۴)۴۳	۰	*(۴۵/۶)۳۶
	سایر گونه های کاندیدا	(۴۷) ۹	۰	**(۵۳)۱۰
جمع		(۵۳) ۵۲	۰	(۴۷)۴۶
ایتراکونازول	کاندیدا آلبیکنس	(۸۳/۵)۶۶	۰	*(۱۶/۵)۱۳
	سایر گونه های کاندیدا	(۵۸)۱۱	۰	**(۴۲)۸
جمع		(۷۸/۵۷)۷۷	۰	(۲۱/۴۳)۲۱

*۴ایزوله مقاوم مربوط به کلنیزاسیون توام دو کانیدا با هم می باشد. **۵ ایزوله مقاوم مربوط به کلنیزاسیون دو کاندیدا با هم می باشند

جدول ۳. اندازه هالههای عدم رشد به روش دیسک دیفیوژن برای فلوکونازول و ایتراکونازول برعلیه قارچهای کاندیدا عامل کاندیدیازیس واژینال

نام داروی ضد قارچ	مقدار دارو در دیسک (µg)	میانگین اندازه هاله عدم رشد (بر حسب میلی‌متر)	
		کاندیدا آلبیکنس	سایرگونه های کاندیدا
فلوکونازول	۲۵	۲۳/۳۰ ± ۲/۵۴*	۲۰/۷۹±۵/۰۲
ایتراکونازول	۱۰	۲۰/۹۳±۱/۱۹	۱۵/۲۹± ۳/۴۹

* میانگین و خطای معیار

جدول ۴. مقیاس‌های تعیین حساسیت برحسب اندازه‌های هاله عدم رشد (میلی‌متر) برای فلوکونازول و ایتراکونازول (پروتوکل CLSI M44-A)

نام دارو	غلظت (µg/disc)	هاله مهار رشد (میلیمتر)		
		مقاوم	بینابینی	حساس
فلوکونازول	۲۵	≤۱۴	۱۵-۱۸	≥۱۹
ایتراکونازول	۱۰	≤۱۳	۱۴-۲۲	≥۲۳

براساس انجام تستهای افتراقی شامل بررسی توانایی تولید لوله زایا (پدیده رینولد براد)، توانایی تولید کلامیدوکونیدیا، رنگ کلنی در محیط کاندیدا کروم آگار و توانایی رشد در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد، کاندیدا آلبیکنس شایعترین کاندیدا با فراوانی ۷۹ (۸۰/۶۱٪) در بین ایزوله های کاندیدا تشخیص داده شد. سایر گونه‌های کاندیدا درجدول ۱ مشخص شده‌اند.

براساس پروتوکل CLSI M44-A حساسیت و مقاومت سویه‌های کاندیدا آلبیکنس و غیرآلبیکنس (Non albicans Candida) نسبت به داروی فلوکونازول و ایتراکونازول به روش دیسک دیفیوژن بررسی شد (جدول ۲).

مقایسه نتایج حساسیت به داروی فلوکونازول و ایتراکونازول نشان داد که اختلاف حساسیت دربین نتایج به دست آمده بین داروی فلوکونازول و ایتراکونازول در بین گونه‌های آلبیکنس معنی‌دار بود و ایزوله‌های کاندیدا آلبیکنس به ایتراکونازول حساس‌تر از فلوکونازول بودند (P<۰/۰۰۰۱).

میانگین اندازه‌های هاله‌های عدم رشد برای دو داروی فلوکونازول و ایتراکونازول در جدول ۳ آمده است. اندازه هاله عدم رشد برای تعیین حساسیت، حساسیت وابسته به دوز (بینابینی) و مقاومت به داروی فلوکونازول و ایتراکونازول برمبنای پروتوکل استانداردCLSI M44-A در جدول ۴ نشان داده شد.

درهاله عدم رشد هر دو دارو وجود کلنی‌های موتانت‌های مقاوم مورد توجه قرار گرفت. درکل در هاله عدم رشد سویه‌های کاندیدا برای داروی فلوکونازول ۳۹/۲٪ و برای ایتراکونازول ۲۷/۵٪ در درون هاله‌های عدم رشد مشاهده شد.

عود کاندیدیازیس واژینال در بین ۶۹ نفر (۷۴٪) ازبیماران مشاهده شد. این بیماران درطی یک سال حداقل ۴ بار دچار علائم واژنیت کاندیدایی شده بودند. مقایسه بین موارد عود و مقاوم بودن در برابر داروی فلوکونازول ارتباط آماری معنی‌داری را نشان داد (P= ۰/۰۱۳).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]
[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]

بحث

اطلاعات منتشر شده روی شیوع کاندیدیازیس واژینال زیاد نیست، به خصوص که این بیماری علی رغم شیوع بالا معمولاً بر مبنای علائم و نشانه‌های بالینی و بدون تشخیص آزمایشگاهی درمان می‌شود (۲۶). بررسی‌ها نشان داده است که فراوانی خطای پزشکان در تشخیص کاندیدیازیس واژینال برمبنای علائم بالینی بالاست. علاوه براین مخمرهای مختلفی می‌توانند باعث این بیماری شوند و پروفایل حساسیت آنها به داروهای ضدقارچی بسیارمتفاوت است. حساسیت و اختصاصیت آزمایش مستقیم میکروسکوپی در تشخیص این بیماری به ترتیب ۸۱/۳٪ و ۱۰۰٪ است، اما ده دقیقه تاخیر در انجام آزمایش مستقیم می‌تواند حساسیت ازمایش مستقیم را کاهش داده و به میزان ۲۰٪ برساند (۲۷).

آزمایش مستقیم نمونه بالینی نمی‌تواند گونه کاندیدا را مشخص کند، زیرا همه گونه‌های کاندیدا به غیر از کاندیدا گلابراتا در آزمایش مستقیم نمونه‌های بالینی به شکل پسودوهایف و سلول‌های مخمری مشاهده می‌شوند. نتایج آزمایش مستقیم نمونه‌های واژن از این نظر که بسیاری از گونه‌های کاندیدا در شرایط محیط واژن نمی‌توانند هایف ایجاد کنند استثناء است (۲۸). از آنجایی که در این بررسی کشت نمونه‌های سواب واژن در محیط‌های انتخابی قارچی و کروموژنیک کاندیدا انجام شد، عوامل باکتریایی، انگلی یا ویروسی واژنیت مشخص نیستند. علائم بالینی مختلفی در بیماران دلالت بر واژنیت کاندیدایی می‌کنند که البته هیچکدام اختصاصیت وحساسیت بالایی ندارند. خارش شدید (pruritus) و سوزش ادرار (dysuria) به عنوان حساس‌ترین علائم بالینی تشخیصی با اختصاصیت پایین در تقریباً تمام بیماران (۹۹ ٪) مبتلا به واژنیت کاندیدایی مشاهده شد. این نتایج با نتایج به دست آمده درمطالعه هدایتی و همکارانش در ساری (۲۹) نیز مطابقت دارد. در مطالعه ما ترشحات غلیظ سفید پنیری شکل (۸۱٪) مشاهده شد که علامت بالینی بسیار اختصاصی است اما حساسیت بالایی ندارد، زیرا تقریباً یک پنجم بیماران مبتلا (۱۹٪) این علامت رانشان نمی‌دادند. افزایش ترشحات واژینال نیز در ۱۲٪ بیماران مبتلا مشاهده نشد. بیشترین موارد کاندیدیازیس واژینال (بالای ۵۲٪) در بیماران سنین ۲۹-۲۰ سالگی مشاهده شد. اگرچه بیماران حامله مبتلا به واژنیت کاندیدایی دراین بررسی زیاد نبودند، اما در اکثریت آنها ۹ نفر (بیش از ۶۴٪) از ۱۴ بیمار حامله در سه ماه سوم بارداری شناسایی شدند. افزایش استروژن جفتی، پروژسترون و کورتیکواستروئیدها در طی بارداری می‌تواند مکانیسم‌های دفاعی بدن را کاهش داده و رشد کاندیدا را افزایش دهد و به این علت، حاملگی به عنوان فاکتور خطر در ابتلا به کاندیدیازیس معرفی شده است (۷, ۱۹, ۳۰, ۳۱). سابقه دوش واژینال با آب، مقاربت مقعدی متعدد و آنمی فقر آهن نیز به ترتیب در ۷۰٪، ۴۱/۹٪ و ۴۱٪ بیماران مشاهده شد. رطوبت یکی از فاکتورهای مستعد کننده برای ابتلا به کاندیدیازیس جلدی است، اما با توجه به رطوبت طبیعی محیط واژن به نظر می‌رسد مکانیسم دیگری نیز دخالت داشته باشد. گونه‌های کاندیدا فلور نرمال پوست و روده نیز هستند و شاید سروتایپ‌های خاصی از کاندیدا از طریق مقاربت مقعدی منتقل می‌شوند. در هر صورت مکانیسم تاثیر این عوامل به خصوص آنمی فقر آهن به عنوان ریسک فاکتور نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

درمطالعه حاضر، کاندیدا آلبیکنس شایع‌ترین عامل کاندیدیازیس واژینال (۷۴٪) و گونه‌های غیر البیکنس کاندیدا در کل ۲۰/۶۵ ٪ موارد عامل واژینیت کاندیدایی بودند. از میان آنها کاندیدا گلابراتا شایعترین گونه غیرآلبیکنس گزارش شد. نتایج این مطالعه با نتایج به دست آمده در مطالعه Amouri و همکارانش (۳۲) که فراوانی کاندیدا آلبیکنس را ۷۶/۳٪ ایزوله-های جدا شده گزارش کرده است مطابقت دارد. همچنین با نتایج Yassin و همکارانش (۳۱)، شریف نیا و همکارانش (۱۷) و قجری و همکارانش (۱۶) از این نظر که کاندیدا آلبیکنس فراوان ترین گونه عامل بیماری معرفی شد مشابه است، اگر چه که با فراوانی و درصد شیوع متفاوت گزارش شده است که می‌تواند به دلیل توانایی بیشتر کاندیدا البیکنس در اتصال به مخاط واژن به عنوان مرحله اولیه در کلونیزاسیون و استقرار عفونت باشد (۲). فراوانی کاندیدا آلبیکنس در مطالعه حاضر با نتایج مطالعات هدایتی و همکارانش (۲۹) و هاشمی و همکارانش (۱۸) مطابقت ندارد، زیرا با آنکه کاندیدا آلبیکنس به ترتیب ۴۲/۵٪ و ۴۴/۲۲٪ موارد عامل بیماری و به این ترتیب بالاترین شیوع را داشته است، اما مجموع شیوع کاندیداهای غیر آلبیکنس را در ایجاد کاندیدیازیس واژینال بیشتر از کاندیدا آلبیکنس و به ترتیب ۵۷/۵٪ و ۵۵/۷۸٪ گزارش کرده‌اند. در مطالعه حاضر شیوع کاندیداهای غیرآلبیکنس ۲۰/۶۵٪ بود.

روش دیسک دیفیوژن برای تعیین مقاومت دارویی قارچ کاندیدا آلبیکنس وکاندیداهای غیر آلبیکنس (کاندیدا گلابراتا، کاندیدا تروپیکالیس) نسبت به دو داروی فلوکونازول و ایتراکونازول که دردرمان موارد کاندیدیازیس واژینال بسیار

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]
[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]

پرکاربرد هستند استفاده شد. روش دیسک دیفیوژن به دلیل سادگی در انجام کار، هزینه ارزان‌تر و سرعت بالا در به دست دادن پاسخ می‌تواند در آزمایشگاه‌های روتین مورد استفاده قرار گیرد، اگرچه این روش نمی‌تواند مقادیر حداقل دوز مهار کننده (Minimum Inhibitory Concentration) را تعیین کند. با روش دیسک دیفیوژن کاندیدا آلبیکنس نسبت به ایتراکونازول حساس‌تر و نسبت به فلوکونازول موارد مقاوم بیشتری نشان داد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱). موارد مقاوم به هر دو دارو در مورد ایزوله‌های کاندیدا گلابراتا بالاتر مشاهده شد. درمجموع، مشاهده ۴۵/۶٪ مقاومت در بین ایزوله‌های کاندیدا البیکنس نسبت به فلوکونازول و ۵۳٪ در بین گونه‌های غیر آلبیکنس نشان می‌دهد که استفاده کردن پزشکان از فلوکونازول در درمان موارد کاندیدیازیس واژینال بدون انجام تست‌های حساسیت دارویی ما را با چالش بزرگی روبرو می‌کند. روش دیسک دیفیوژن برای داروی فلوکونازول استاندارد شده است. در مطالعه حاضر موارد مقاوم به ایتراکونازول علی رغم حلالیت پایین این دارو در آب برای کاندیدا آلبیکنس فقط ۱۶/۵٪ بود که ۴ جدایه از ۱۳ جدایه کاندیدا آلبیکنس مقاوم به ایتراکونازول متعلق به موارد عفونت توام با کاندیدای غیر آلبیکنس بود. موارد مقاومت بالای کاندیدا به فلوکونازول در مطالعات Bauters و همکارانش (۳۳)، Scocozza و همکارانش (۳۴)، Oxman و همکارانش (۳۵)، Pfaller و همکارانش (۳۶)، Dota و همکارانش (۲۰) و Babin و همکارانش (۳۷) نیز گزارش شده است. موارد مقاومت بالا به فلوکونازل می‌تواند مربوط به منتخب بودن فلوکونازول در درمان کاندیدیازیس واژینال و استفاده بیشتر از این دارو در طی سال‌های طولانی باشد. البته مکانیسم‌های ایجاد مقاومت از توانایی تولید بیوفیلم، موتاسیون در ژن، افزایش تولید آنزیم‌های خاص یا افزایش پمپ‌های خارج کننده دارواز سلول قارچی و شاید مکانیسم‌های دیگر متفاوت است (۳۸،۳۹).

کاندیدا آلبیکنس شایع‌ترین قارچ عامل کاندیدیازیس واژینال در اکثر مطالعات است، اگرچه شیوع کاندیداهای غیر آلبیکنس نیز کم نیست و روند روبه افزایشی نشان می‌دهد. از بین گونه‌های غیر آلبیکنس، ایزوله‌های کاندیدا گلابراتا فراوان‌ترین کاندیداهای غیرآلبیکنس عامل بیماری بوده‌اند. مقاومت دارویی بالا نسبت به داروی فلوکونازول درایزوله‌های کاندیدای جدا شده اعم از کاندیدا آلبیکنس و کاندیداهای غیرآلبیکنس در موارد کاندیدیازیس واژینال ضرورت انجام کشت و آنتی بیوگرام برای نمونه‌های این بیماران را یادآوری می‌کند. استفاده ازکشت در محیط کروم آگار کاندیدا راهی آسان برای یافتن موارد عفونت‌های توام کاندیدایی نشان داده شد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان نامه دکترای عمومی پزشکی نویسنده اول با کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1399.023 است. از تمام بیماران و پزشکانی که با ما همکاری کرده‌اند سپاسگزاری می‌گردد.

REFERENCES

1. Wang F-J, Zhang D, Liu Z-H, Wu W-X, Bai H-H, Dong H-Y .Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of vulvovaginal Candida isolates in China. Chin Med J 2016;129:1161.

2. 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 Reprod Biol 2006;126:121-5.

3. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, Graham SM, Kiarie J, Baeten JM, et al. Prospective study of vaginal bacterial flora and other risk factors for vulvovaginal candidiasis. J Infect Dis 2009;199:1883-90.

4. Lamichhane RS, Boaz K, Natarajan S, Shrestha M. Assessment of Candidal carriage in patients with Type II Diabetes Mellitus. J Pathol Nepal 2015;5:733.

5. Aitken-Saavedra J, Lund RG, Gonzalez J, Huenchunao R, Perez-Vallespir I, Morales-Bozo I, et al. diversity,frequency and antifungal resistance of candida species in patients with type 2 diabetes melitus. Acta Odontica Scandinavica 2018;76:1-7.

6. Bauters TG, Dhont MA, Temmerrman MI, Neils HJ. prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazoe in woman . Am J Obstet Gynecol 2002;187:569-74.

7. Waikhom SD Afeke I, Kwawu GS , Mbroh HK , Osei GY , Louis B et al. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among pregnant women in the Ho municipality, Ghana: species identification and antifungal susceptibility of Candida isolates. BMC Pregnancy Childbirth 2020 20:266.

8. Sobel TD. Vaginitis. N Engl J Med 1997;337:1896–903.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]

[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]

9. Emeribe AU, Nasir IA, Onyia J, Ifunanya AL. Prevalence of vulvovaginal candidiasis among nonpregnant women attending a tertiary health care facility in Abuja, Nigeria. Res Rep Trop Med.2015;6:37-42.

10. Beikert FC, Le MT, Koeninger A, Technau K, Clad A. Recurrent vulvovaginal candidosis: focus on the vulva. Mycoses 2011;54:e807-e10.

11. Blostein F, Levin-Sparenberg E, Wagner, J, Foxman, B. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Ann Epidemiol 2017;27:575–82.

12. Al Halteet S, Abdel-Hadi A, Hassan M, Awad M. Prevalence and Antifungal Susceptibility Profile of Clinically Relevant Candida Species in Postmenopausal Women with Diabetes. BioMed Res Int 2020;2020:7042490.

13. Eckert L. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. Obstet Gynecol 1998;92:757–65.

14. Liu W ZX, Liu Z, Luo X. Impact of PH on the antifungal susceptibility of vaginal Candida albicans. Int J Gynaecol Obstet 2011;114:278-280.

15. Oviasogie FE, Okungbowa FL. Candida species amongst pregnant women in Benin City, Nigeria: Effect of predisposing factors. Afr J Clin Exp Microbiol 2009;10:92-8.

16. Ghajari A, Lotfali E, Ahmadi NA, Nazer Fassihi P, Shahmohammadi N, Ansari S, et al. Isolation of different species of Candida in patients with vulvovaginal candidiasis from Damavand, Iran. Arch Clin Infect Dis 2018;13:59291.

17. Sharifynia S, Falahati M, Akhlaghi L, Foroumadi A, Fateh R. Molecular identification and antifungal susceptibility profile of Candida species isolated from patients with vulvovaginitis in Tehran, Iran. J Res Med Sci 2017;22:132.

18. Hashemi SE, Shokohi T, Abastabar M, Aslani N, Ghadamzadeh M, Haghani I. Species distribution and susceptibility profiles of Candida species isolated from vulvovaginal candidiasis, emergence of C. *lusitaniae*. Curr Med Mycol 2019;5:26-34.

19. Ghaddar N, El Rose A, Ghssein G, Ibrahim JN. Emergence of Vulvovaginal Candidiasis among Lebanese Pregnant Women: Prevalence, Risk Factors, and Species Distribution. Infect Dis Obstet Gynecol 2019;2019:5016810.

20. Dota KFD, Freitas AR, Consolaro MEL, Freitas MSc, Svidzinski TIE. A Challenge for Clinical Laboratories: Detection of Antifungal Resistance in Candida Species Causing Vulvovaginal Candidiasis. Science.2011;42:87-93.

21. Akortha E, Nwaugo VO, Chikwe NO. Antifungal resistance among Candida species from patients with genitourinary tract infection isolated in Benin City, Edo state, Nigeria. Afr J Microbiol Res 2009;3:694-9.

22. Whaley SG, Berkow EL, Jeffrey M. Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in Candida albicans and Emerging Non-albicans Candida Species. Front Microbiol 2017;7.

23. ElFekya DS, Gohara NM, El-Seidia EM, Ezzata MM, AboElew SH. Species identification and antifungal susceptibilitypattern of Candida isolates in cases of vulvovaginal candidiasis. Alexandria J Med 2016;52:269-77.

24. Mirhendi H, Makimua K, Khoramizadeh M, Yamaguchi H. A one-enzyme PCR-RFLP assay for identification of six medically important Candida species. Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi 2006;47:225-9.

25. Clinical and Laboratory Standard Institute. reference method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts; Approved Guideline CLSI document M44-A. CLSI Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute19087-1898,USA.2004.

26. Schwiertz A, Taras D, Rusch K, Rusch V .Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? Ann Clin Microbiol 2006; 17;5:4.

27. Granato P. Sobel JD, Subramanian C, Foxman B, Fairfax M, Gygax SE. Mixed vaginitis-More than coinfection and with therapeutic implications. Curr Infect Dis Rep 2013;15:104-108.

29. Hedayati MT, Taheri Z, Galinimoghadam T, Aghili SR, Cherati JY, Mosayebi E. Isolation of different species of Candida in patients with vulvovaginal candidiasis from Sari, Iran. Jundishapur J Microbiol 2015;8:15992.

30. Nelson M, Wanjiru W, Margaret.M.W. Prevalence of vaginal candidiasis and determination of the occurrence of candida species in pregnant women attending the antenatal clinic of Thika district hospital Kenya. Open J Med Microbiol 2013;03:264-72.

31. Yassin.MT, Mostafa AA, Al-askar.AA. Bdee.R .in vitro antifungal resistance profile of Candida strains isolated from Saudi women suffering from vulvovaginitis. Eur J Med Res. 2020;25.

32. Amouri I, Sellami H, Borji N, Abbes S, Sellami A, Cheikhrouhou F. Epidemiological survey of vulvovaginal candidosis in Sfax, Tunisia. Mycoses 2011;54:499–505.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]

[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]

33. Bauters TG, Dehont MA, Temmerman MI, Nelis HJ. Prevalence of vulvovaginal candidiasis and susceptibility to fluconazole in women. Am J Obstet Gynecol 2002;187:569 -74.

34. Scocozza L, Azula N, Córdoba S, Smayevsky J, Relloso M. High level of fuconazole resistance in Candida spp. isolated from vaginal specimens in adult's women in a Universitary Hospital in Buenos Aires, Argentina. Int J Infect Dis 2018;73:276.

35. Oxman DA, Chow JK, Frendl G, Hadley S, Hershkovitz S, Ireland P. Candidaemia associated with decreased in vitro fuconazole susceptibility: is Candida speciation predictive of the susceptibility pattern? J Antimicrob Chemother 2010;65:1460 -5.

36. Pfaller MA, Jones RN, Castanheira M. Regional data analysis of Candida non-albicans strains collected in United States medical sites over a 6-year period, 2006-2011. Mycoses 2014;57:602-11.

37. Babin D, Kortigaddes S, Rao P, Rao TV. Clinico-mycological profile of vaginal candidiasis in a tertiary care hospital in Kerala. Int J Res Biol Sci 2013;3:9-55.

38. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective. Infect Drug Resist 2017;237:10-45.

39. Casalinuovo IA, Difrancesco P, Garaci E. Fluconazole resistance in Candida albicans: a review of mechanisms. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004; 8:69-77.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-11-09]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1401.32.2.11.8]

[DOI: 10.52547/iau.32.2.157]