

## الگوی حساسیت دارویی گونه‌های کانیدیا در پوست نوزادان نسبت به فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۴/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۴/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۴/۳۱

**زمینه و هدف:** کانیدیا قارچ مخمری فرصت طلب است که در صورت ضعف عملکرد سیستم ایمنی میزبان، قادر به ایجاد عفونت و بیماری می‌باشد. در سال‌های اخیر عفونت‌های قارچی مهاجم در نوزادان به‌طور چشمگیری افزایش یافته است و حتی منجر به مرگ آن‌ها شده است. هدف از مطالعه حاضر، تعیین الگوی حساسیت دارویی گونه‌های کانیدای کلونیزه شده بر پوست و مخاط نوزادان نسبت به داروهای ضدقارچی فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین بود.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی- مقطعی به مدت هفت ماه از خردادماه تا آذرماه ۱۳۹۵ در آزمایشگاه قارچ‌شناسی و سرولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. ۲۳ ایزوله کانیدیا شامل: *کانیدیا پاراپسیلوزیس*، *کانیدیا آلبیکانس*، *کانیدیا تروپیکالیس*، *کانیدیا گیلرموندی* و *کانیدیا کروزی* از پوست و مخاط نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان امام خمینی (ره) و مرکز طبی کودکان در تهران که با روش Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (RFLP-PCR) (هضم محصولات PCR توسط آنزیم اندونوکلاز) پیش‌تر تعیین هویت شده بودند، از این رو جهت بررسی حساسیت آن‌ها به داروهای ضدقارچی فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** ایزوله‌های *کانیدیا گیلرموندی* به فلوکونازول حساس بودند ولی در *کانیدیا کروزی* حساسیت وابسته به دوز دیده شد. در بررسی آمفوتریسین B و کاسپوفانژین، تمامی گونه‌های جدا شده در همه موارد نسبت به آن حساس بودند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج به دست آمده، حساسیت گونه‌های کانیدای جداشده به داروهای ضدقارچی آمفوتریسین B و کاسپوفانژین بیشتر است.

**کلمات کلیدی:** کانیدیا، نوزادان، فلوکونازول، آمفوتریسین B، کاسپوفانژین، حساسیت دارویی.

ثریا قربانی

روشنک داعی قزوینی\*

سید جمال هاشمی

پریوش کرد بچه، انسیه زیبا

زهرا کمالی سروستانی

حیدر بخشی، پگاه آردی

گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی،  
دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران،  
تهران، ایران.

\*نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان پورسینا،  
دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، گروه  
انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی.

تلفن: ۴۲۹۳۳۱۴۰-۰۲۱

E-mail: rdaie@tums.ac.ir

### مقدمه

است، اگرچه موارد عفونت و بیماری‌های ناشی از گونه‌های کانیدیا غیرآلبیکانس نیز دارای اهمیت ویژه‌ای است.<sup>۱</sup>

در سال‌های اخیر عفونت‌های قارچی مهاجم به‌طور چشمگیری افزایش یافته است و در طول دو دهه گذشته کانیدیازیس مهاجم در نوزادان به‌ویژه در نوزادان نارس افزایش یافته و با مرگ و میر

کانیدیا یک قارچ مخمری فرصت‌طلب است که در صورت نقص و ضعف عملکرد سیستم ایمنی میزبان، قادر به ایجاد عفونت و بیماری می‌باشد. کانیدیا آلبیکانس شایعترین عامل کانیدیازیس

## روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی-مقطعی می‌باشد که به مدت هفت ماه از خردادماه ۱۳۹۵ تا آذرماه ۱۳۹۵ بر روی گونه‌های کاندیدا جدا شده از پوست و مخاط نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان‌های امام‌خمینی (ره) و مرکز طبی کودکان تهران انجام شد. در این مطالعه، تعداد ۲۳ ایزوله‌ی کاندیدا جدا شده از پوست و مخاط نوزادان بستری در بخش مراقب‌های ویژه‌ی بیمارستان امام‌خمینی و مرکز طبی کودکان که با روش‌های متداول قارچ‌شناسی و نیز مولکولی *Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (RFLP-PCR)* تعیین هویت شده‌اند، جهت تعیین الگوی حساسیت دارویی مورد بررسی قرار گرفتند. این گونه‌ها در این فاصله در آب مقطر استریل نگهداری شده بودند. افرادی که دارای علائم کاندیدیازیس پوستی بودند، وارد مطالعه شدند. همچنین از والدین بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شده بود.

در مطالعه حاضر، جهت بررسی حساسیت دارویی گونه‌های کاندیدا نسبت به داروهای ضدقارچی فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین از پروتکل استاندارد (CLSI M27-A3) که مختص قارچ‌های مخمری است، استفاده شد.<sup>۱۳،۱۴</sup> به‌طور خلاصه، ابتدا محیط کشت RPMI-۱۶۴۰ تهیه شد.

سپس، پس از آماده‌سازی محلول‌های استوک هر یک از داروهای فلوکونازول، کاسپوفانژین و آمفوتریسین B، غلظت‌های دارویی از محلول‌های استوک اولیه داروهای یاد شده تهیه شدند.

گونه‌های کاندیدا مورد مطالعه روی محیط سابورو دکستروز آگار کشت داده شده و از آن‌ها سوسپانسیون مخمری از کشت ۲۴ ساعته تهیه شد. سپس، داروها با غلظت‌های مختلف تهیه شده از فلوکونازول، کاسپوفانژین، آمفوتریسین B و همچنین ۱۰۰ µl از سوسپانسیون‌های سلولی با رقت‌های تهیه شده درون حفره‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای افزوده شدند. گروه کنترل مثبت شامل محیط کشت و سوسپانسیون قارچی و بدون دارو است و گروه کنترل منفی، شامل محیط کشت RPMI-۱۶۴۰ بدون دارو و فاقد سوسپانسیون قارچی بود.

در نهایت پس از انکوبه کردن پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای در دمای ۳۵ °C به مدت ۴۸-۲۴ ساعت، حساسیت دارویی داروها بررسی شد.

چشمگیری (۷۵-۳۰٪) همراه بوده است.<sup>۴-۲</sup> نوزادان، شیرخواران و کودکان تفاوت‌های مهمی با بالغین از لحاظ بیولوژیکی، سیستم دفاعی و شرایط مستعدکننده در ابتلا به عفونت‌های قارچی دارند. نوزادان نارس به دلیل کم بودن ضخامت پوست و لایه شاخی آن، ساختمان بسیار شکننده مخاط دستگاه گوارش، محیط مرطوب نگهداری نوزاد در انکوباتور و استفاده از ابزارهای پزشکی نسبت به عفونت‌های قارچی حساس‌تر می‌باشند.<sup>۸-۵</sup>

به‌نظر می‌رسد کلونیزاسیون نوزادان با گونه‌های کاندیدا نقش مهمی در ایجاد کاندیدیازیس مهاجم داشته باشد. این کلونیزاسیون، به‌علت واژینیت کاندیدیای مادر و یا از طریق انتقال افقی (کسب شده از بیمارستان) در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان رخ می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهد حدود ۵۰٪ از نوزادان پذیرفته شده در بخش مراقبت‌های ویژه در انتهای هفته اول زندگی و بیش از ۶۴٪ در هفته‌ی چهارم با گونه‌های کاندیدا، کلونیزه می‌شوند. اگرچه *کاندیدا آلبیکانس* شایعترین پاتوژن در کاندیدیازیس نوزادان می‌باشد، با این وجود کاندیداهای غیرآلبیکانس به‌طور فزاینده‌ای در ایجاد کاندیدیازیس مهاجم نقش دارند.<sup>۹،۱۰</sup>

افزون بر این‌ها تشخیص به‌موقع علت عفونت، دشوار است و همین امر موجب به‌تعمیق افتادن درمان می‌شود. به‌همین دلیل استفاده از عوامل ضدقارچی (معمولاً آزول‌ها) به‌عنوان پیشگیری علیه عفونت‌های قارچی مهاجم در این جمعیت رایج است.<sup>۳</sup>

از نظر حساسیت به داروهای ضدقارچی، *کاندیدا کروریزی* و *کاندیدا گلابراتا* به‌طور ذاتی یا بالقوه به ازول‌ها از جمله فلوکونازول مقاومند و مقاومت به آمفوتریسین B در *کاندیدا لوزیتانیا*، *کاندیدا گیلرموندی*، *کاندیدا کفایر*، *کاندیدا کروریزی* و *کاندیدا روگوزا* مشاهده شده است. از طرفی حساسیت به عوامل ضدقارچی جدید مثل اکینوکاندین‌ها از جمله آنیدولافانژین در گونه‌های *کاندیدا گیلرموندی* و *کاندیدا پاراپسیلوزیس* کاهش یافته است.<sup>۱۱-۱۲</sup>

در مطالعه حاضر الگوی حساسیت دارویی گونه‌های کاندیدا کلنیزه شده بر روی پوست و مخاط نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نسبت به داروهای ضدقارچی رایج و مورد استفاده (فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین) به‌منظور تعیین داروی مناسب در درمان کاندیدیازیس مهاجم در نوزادان مورد بررسی قرار گرفت.

## یافته‌ها

جدول ۲ آمده است. تمام گونه‌های کاندیدا آلبيکانس جدا شده از پوست و مخاط نوزادان نسبت به داروهای ضدقارچی آمفوتریسین B و کاسپوفانژین بدون تاثیر غلظت مخمری حساس بودند. بر اساس نتایج به دست آمده حساسیت دارویی کاندیدا پاراپسیلوزیس در ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت نسبت به داروها جز یک مورد تفاوتی مشاهده نشد. در مورد ایزوله‌های کاندیدا تروپیکالیس جدا شده از پوست و مخاط نوزادان، به جز یک مورد، همگی نسبت به فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین بدون تاثیر غلظت مخمری، حساس بودند. در یک ایزوله این کاندیدا نسبت به فلوکونازول حساسیت وابسته به دوز دیده شد. در مورد ایزوله‌های کاندیدا گیلرموندی، هر دو ایزوله نسبت به فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین بدون تاثیر غلظت مخمری حساس بودند. تنها ایزوله کاندیدا کروزیی نسبت به فلوکونازول حساسیت وابسته به دوز داشته و نسبت به آمفوتریسین B و کاسپوفانژین بدون تاثیر غلظت مخمری حساس بود.

## بحث

در میان گونه‌های جدا شده کاندیدا، کاندیدا پاراپسیلوزیس با ۱۰ مورد فراوان‌ترین گونه بود. تمامی گونه‌های جدا شده در همی موارد نسبت به آمفوتریسین B و کاسپوفانژین حساس بودند. همچنین اکثر گونه‌ها در بیشتر موارد به فلوکونازول حساس بودند ولی مواردی

در این پژوهش ۲۳ گونه مختلف کاندیدا که از پوست و مخاط ۹۳ نوزاد بستری در بخش مراقبت‌های ویژه آزمایش و ارزیابی شدند. این گونه‌های کاندیدا شامل: کاندیدا پاراپسیلوزیس (۱۰ مورد)، کاندیدا آلبيکانس (هفت مورد)، کاندیدا تروپیکالیس (سه مورد)، کاندیدا گیلرموندی (دو مورد) و کاندیدا کروزیی (یک مورد) بود. گونه‌های غیرآلبيکانسی با ۶۹/۵۹٪ گونه‌ی غالب و کاندیدا پاراپسیلوزیس بیشترین گونه‌ی جدا شده بود.

نتایج حاصل از بررسی حساسیت دارویی کاندیدا پاراپسیلوزیس در جدول ۱ آمده است. تمام گونه‌های کاندیدا پاراپسیلوزیس جدا شده از پوست و مخاط نوزادان نسبت به داروهای ضدقارچی آمفوتریسین B و کاسپوفانژین بدون تاثیر غلظت مخمری حساس بودند. بر اساس نتایج به دست آمده میان حساسیت دارویی کاندیدا پاراپسیلوزیس در ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت نسبت به داروها جز یک مورد تفاوتی مشاهده نشد.

در غلظت کمتر مخمری، یک ایزوله از کاندیدا پاراپسیلوزیس، Minimum Inhibitory Concentration (MIC) = ۳۲ µg/mL بود که حساسیت وابسته به دوز در ۴۸ ساعت داشت و در ۷۲ ساعت MIC = ۶۴ µg/mL بود که مقاوم به فلوکونازول است افزایش داشت. نتایج حاصل از بررسی حساسیت دارویی کاندیدا آلبيکانس در

جدول ۱: الگوی حساسیت دارویی گونه‌های کاندیدا پاراپسیلوزیس جدا شده از نوزادان بستری در بخش NICU در برابر داروهای فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین

تعداد کل ایزوله	زمان						رقت سلولی CFU/ML	داروی ضدقارچی
	۷۲h			۴۸h				
	R	SDD	S	R	SDD	S		
فلوکونازول	۲	۳	۵	۲	۳	۵	۲/۵×۱۰ <sup>۳</sup>	
	۱	۲	۷	-	۳	۷	۰/۵×۱۰ <sup>۳</sup>	
آمفوتریسین B	-	-	۱۰	-	-	۱۰	۲/۵×۱۰ <sup>۳</sup>	
	-	-	۱۰	-	-	۱۰	۰/۵×۱۰ <sup>۳</sup>	
کاسپوفانژین	-	-	۱۰	-	-	۱۰	۲/۵×۱۰ <sup>۳</sup>	
	-	-	۱۰	-	-	۱۰	۰/۵×۱۰ <sup>۳</sup>	

CFU: Colony forming unit, MIC: Minimum inhibitory concentration, S: Susceptible, SDD: Susceptible-dose dependent, R: Resistance

جدول ۲: الگوی مقاومت دارویی گونه‌های کاندیدا آلبیکانس جداشده از نوزادان بستری در بخش NICU در برابر داروهای فلوکونازول، آمفوتریسین B و کاسپوفانژین

تعداد کل ایزوله	زمان						رقت سلولی CFU/ML	داروی ضد قارچی
	۷۲h			۴۸h				
	الگوی مقاومت			الگوی مقاومت				
R	SDD	S	R	SDD	S			
فلوکونازول	۱	۳	۳	۱	۳	۳	$۲/۵ \times ۱۰^۳$	
	-	۲	۵	-	۲	۵	$۰/۵ \times ۱۰^۳$	
آمفوتریسین B	-	-	۷	-	-	۷	$۲/۵ \times ۱۰^۳$	
	-	-	۷	-	-	۷	$۰/۵ \times ۱۰^۳$	
کاسپوفانژین	-	-	۶	-	-	۷	$۲/۵ \times ۱۰^۳$	
	-	-	۶	-	-	۷	$۰/۵ \times ۱۰^۳$	

۷

CFU: Colony forming unit, MIC: Minimum inhibitory concentration, S: Susceptible, SDD: Susceptible-dose dependent, R: Resistance

در بررسی آمفوتریسین B، تمامی گونه‌های جدا شده در همه‌ی موارد نسبت به آن حساس بودند. نتایج حاصل از مطالعه، با بررسی‌های Song، Citak، Colomer و همکارانشان مشابه بود.<sup>۱۶، ۱۸ و ۱۹</sup> در مطالعه Colomer و همکاران گزارش شده بود که همه ایزوله‌های کاندیدا نسبت به آمفوتریسین B حساس هستند.<sup>۱۶</sup> در مطالعه Song و همکاران بر روی ۴۷ ایزوله کاندیدای دهانی، مشخص شد که همه ایزوله‌های کاندید (۳۹ کاندیدا آلبیکانس، ۵ کاندیدا گلابراتا و ۳ کاندیدا تروپیکالیس) به آمفوتریسین B حساس بودند.<sup>۱۹</sup>

در بررسی کاسپوفانژین، تمامی گونه‌های جدا شده در همه‌ی موارد نسبت به آن حساس بودند. کاسپوفانژین در دوز درمانی با کاهش فعالیت متابولیک، موجب اثر ضدقارچی خود می‌شود.<sup>۲۰</sup> نتایج حاصل از این پژوهش، با مطالعات Haddadi، Pfaller، Katragkou و همکارانشان مشابه بود.<sup>۱۷ و ۲۱</sup> Pfaller و همکاران با بررسی الگوی حساسیت دارویی ۵۳۴۶ ایزوله کاندیدا گزارش کردند که شده بیش از ۹۰٪ گونه‌های کاندیدا با به کاسپوفانژین حساس بودند.<sup>۲۱</sup> همچنین Katragkou و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که گونه‌های کاندیدا آلبیکانس و کاندیدا پاراپسیلوسیس، هر دو نسبت به داروی ضدقارچی کاسپوفانژین حساسند.<sup>۲۲</sup> Haddadi و همکاران گزارش

از مقاومت یا حساسیت وابسته به دوز در MIC های این دارو مشاهده شد. در بررسی فلوکونازول، بیشتر ایزوله‌های جدا شده کاندیدا پاراپسیلوسیس، کاندیدا آلبیکانس و کاندیدا تروپیکالیس نسبت به این دارو حساس بوده و مواردی از مقاومت و حساسیت وابسته به دوز در آن‌ها دیده شد. ایزوله‌های کاندیدا گیلرموندی به فلوکونازول حساس بودند ولی در کاندیدا کروزی حساسیت وابسته به دوز دیده شد. در مطالعه Badiee و همکاران که به بررسی حساسیت کاندیدا بیماران مبتلا به مشکلات ضعف سیستم ایمنی پرداخته بودند، گزارش شده است که فقط در ۶۷٪ ایزوله‌های کاندیدا پاراپسیلوسیس و ۱۰٪ ایزوله‌های کاندیدا آلبیکانس مقاومت دارویی دیده شده است که کمابیش مشابه نتایج مطالعه ما می‌باشد.<sup>۱۵</sup> نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر مغایر با نتایج مطالعه Colomer و همکاران بود.<sup>۱۶</sup> Colomer و همکاران با بررسی ایزوله‌های کاندیدا جدا شده از نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، به این نتیجه دست یافتند که تنها ۴/۳٪ ایزوله‌های جدا شده به فلوکونازول حساس هستند.<sup>۱۶</sup> همچنین Haddadi و همکاران در مطالعه خود بر روی کودکان مبتلا به نوتروپنی نشان دادند که مقاومت نسبت به داروی فلوکونازول از ۱۲٪ در کاندیدا آلبیکانس تا ۷۰٪ در کاندیدا گلابراتا بود.<sup>۱۷</sup>

کاسپوفانژین نسبت به فلوکونازول بیشتر است. سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه مصوب دانشکده بهداشت در سال ۱۳۹۵ با کد ۹۳۱۲۳۵۲۰۰۸، تحت عنوان "بررسی الگوی حساسیت دارویی گونه‌های کاندیدای جدا شده از پوست و مخاط نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان‌های امام‌خمینی و مرکز طبی کودکان نسبت به آمفوتریسین B، فلوکونازول و کاسپوفانژین به روش این ویترو" می‌باشد که با همکاری بخش NICU بیمارستان امام خمینی و مرکز طبی کودکان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

کردند که با توجه به این که بیشتر گونه‌های کاندیدا بررسی شده به کاسپوفانژین حساس بودند (مقاومت فقط در صفر تا ۰.۵٪ در گونه‌های مخلف دیده شد)، این دارو می‌تواند یکی از مؤثرترین عوامل ضدقارچ علیه گونه‌های مخلف کاندیدا باشد.<sup>۱۷</sup> به نظر می‌رسد بهتر است که در درمان این نوزادان از آمفوتریسین B و یا کاسپوفانژین به جای فلوکونازول استفاده کنیم. با این وجود نیاز به بررسی‌های بیشتری به صورت کارآزمایی بالینی وجود دارد. با توجه به نتایج به دست آمده، حساسیت گونه‌های کاندیدای جدا شده از نوزادان بستری در بخش مراقبت‌های ویژه به داروهای ضدقارچی آمفوتریسین B و

## References

- Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology*. New York, NY: Elsevier Health Sciences; 2009.
- Polin RA, Saiman L. Nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews* 2003;4(3):e81-e9.
- Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003850.
- Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections. *Clin Infect Dis* 2008;47(2):e17-24.
- Abdallah Y, Kaddu-Mulindwa D, Nankunda J, Musoke PM. Prevalence and immediate outcome of candida colonized preterm neonates admitted to Special Care Unit of Mulago Hospital, Kampala Uganda. *Afr Health Sci* 2015;15(1):197-205.
- Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(8):723-7.
- Woodruff CA, Hebert AA. Neonatal primary cutaneous aspergillosis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2002;19(5):439-44.
- Levy I, Shalit I, Birk E, Sirota L, Ashkenazi S, German B, et al. Candida endocarditis in neonates: report of five cases and review of the literature. *Mycoses* 2006;49(1):43-8.
- Steinbach W. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(9):1321-7.
- Pincus D, Orenga S, Chatellier S. Yeast identification—past, present, and future methods. *Med Mycol* 2007;45(2):97-121.
- Diekema DJ, Messer SA, Brueggemann AB, Coffman SL, Doern GV, Herwaldt LA, et al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study. *J Clin Microbiol* 2002;40(4):1298-302.
- Zaoutis TE, Foraker E, McGowan KL, Mortensen J, Campos J, Walsh TJ, et al. Antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from pediatric patients: a survey of 4 children's hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005;52(4):295-8.
- Warnock D. Methods with antifungal drugs. In: Evans EGV, Richardson MD, editors. *Medical Mycology: A Practical Approach*. Oxford, UK: IRL Press; 1989. P. 235-59.
- Lozano-Chiu M, Rex JH. Resistance to antifungal agents. In: Ajello L, Hay RJ, editors. *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9<sup>th</sup> ed. New York, NY: Arnold Publishing; 1998. P. 177-87.
- Badiee P, Alborzi A. Susceptibility of clinical Candida species isolates to antifungal agents by E-test, Southern Iran: A five year study. *Iran J Microbiol* 2011;3(4):183-8.
- Colomer BF, Cotallo GC, Sastre JL. Neonatal invasive candidiasis in Spain: an epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *Amer J Perinatol* 2016;33:A012.
- Haddadi P, Zareifar S, Badiee P, Alborzi A, Mokhtari M, Zomorodian K, et al. Yeast colonization and drug susceptibility pattern in the pediatric patients with neutropenia. *Jundishapur J Microbiol* 2014;7(9):e11858.
- Citak S, Ozcelik B, Cesur S, Abbasoğlu U. In vitro susceptibility of Candida species isolated from blood culture to some antifungal agents. *Jpn J Infect Dis* 2005;58(1):44-6.
- Song YB, Suh MK, Ha GY, Kim H. Antifungal susceptibility testing with etest for candida species isolated from patients with oral candidiasis. *Ann Dermatol* 2015;27(6):715-20.
- Cocuaud C, Rodier MH, Danialt G, Imbert C. Anti-metabolic activity of caspofungin against Candida albicans and Candida parapsilosis biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):507-12.
- Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, et al. In vitro susceptibility of invasive isolates of Candida spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2008;46(1):150-6.
- Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitopoulou M, Dalakiouridou M, Diza-Mataftsi E, Tsantali C, et al. Differential activities of newer antifungal agents against Candida albicans and Candida parapsilosis biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):357-60.

## Drug susceptibility pattern of candida species isolated from skin of neonates to fluconazole, amphotericin B and caspofungin

Soraya Ghorbani M.Sc.  
Roshanak Daie Ghazvini Ph.D.\*  
Seyyed Jamal Hashemi Ph.D.  
Parivash Kordbacheh Ph.D.  
Ensieh Zibafar Ph.D.  
Zahra Kamali Sarwestani M.Sc.  
Heidar Bakhshi Ph.D.  
Pegah Ardi B.Sc.

Department of Medical  
Parasitology & Mycology, School  
of Public Health, Tehran University  
of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Department of of  
Medical Parasitology & Mycology,  
School of Public Health, Tehran  
University of Medical Sciences, Poursina  
St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 42933140  
E-mail: rdaie@tums.ac.ir

### Abstract

Received: 04 Mar. 2017 Revised: 12 Jul. 2017 Accepted: 21 Jul. 2017 Available online: 22 Jul. 2017

**Background:** Candida species are opportunistic yeasts that are capable of causing different infections and diseases among immunocompromised patients. Since Candida infections are major causes and frequent of septicemia in Neonatal Intensive Care Units (NICU), and they are associated with high morbidity and mortality rates, so obtaining adequate treatment seems necessary. Low birth weight preterm infants are especially vulnerable to these devastating infections. The aim of this study was to evaluate the drug susceptibility of Candida species colonized on the skin and mucous membrane of neonates to fluconazole, amphotericin B and caspofungin.

**Methods:** This study was carried out in the laboratory of medical mycology and serology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences for the period of 7 months from June 2016 to December 2016. In this descriptive cross-sectional study, 23 isolates of Candida species including *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii* and *Candida krusei* were studied. These under study isolates were previously isolated from skin and mucous membranes of neonates in NICU of Imam Khomeini Hospital and Children's Medical Center were identified by PCR-RFLP (Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism). Evaluation of antifungal drug susceptibility including fluconazole, amphotericin B and caspofungin was carried out. Antifungal susceptibility test was done according to the standard protocol Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI M27-A3) that is specific to the yeast fungi. Statistical analysis was done by using T-test in SPSS version 22 (IBM, Armonk, NY, USA) and  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** In this study, *C. parapsilosis*, *C. albicans* and *C. tropicalis* had the most sensitivity to fluconazole. Clinical Isolates of *C. guilliermondii* were also sensitive to fluconazole, but in *C. krusei* sensitivity was dose-dependent. All isolated species were sensitive to amphotericin B and caspofungin.

**Conclusion:** According to the results, all isolated Candida species were more sensitive to amphotericin B and caspofungin than other antifungal drugs. In final conclusion, Finally, it is emphasized that antifungal susceptibility testing is necessary to prevent treatment failure or recurrence of disease.

**Keywords:** amphotericin B, candida, caspofungin, drug susceptibility, neonates, fluconazole.