بررسی اختلافات بین گونه‌ای مخمرهای کاندیدا در پاسخ به درمان با فلوکونازول در عفونت‌های ولوواژینال شایع و عودکننده

سیامک ناجی[۱]، کامبیز دیبا[۲]
رسول یوسف‌زاده[۱]
فاطمه منصوری[۳و٤*]

۱- گروه کلینیکال پاتولوژی، بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۲- گروه قارچ‌شناسی و انگل‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۳- گروه ژنتیک و ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
٤- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

*نویسنده مسئول: ارومیه، نازلو، جاده سرو، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران.
تلفن: ۳۲۷۷۰٦۹۸ -۰٤٤
E-mail: mansouri1300@gmail.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۵ ویرایش: ۱۳۹٦/۰٤/۲۳ پذیرش: ۱۳۹٦/۰٤/۳۰ آنلاین: ۱۳۹٦/۰٤/۳۱

زمینه و هدف: با توجه به افزایش بروز کاندیدیازیس ولوواژینال عودکننده و مقاوم به درمان، این مطالعه با هدف بررسی اختلافات بین گونه‌ای مخمرهای کاندیدا در پاسخ به درمان با فلوکونازول با استفاده از روش‌های سریع بیوشیمیایی و مولکولی در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال انجام شده است.

روش بررسی: این مطالعه تجربی از مهر ۱۳۹۲ تا تیرماه ۱۳۹۳ در درمانگاه زنان کوثر، بیمارستان مطهری شهر ارومیه به اجرا درآمد. بیمارانی که دارای علایم خارش یا سوزش و ترشحات ناحیه واژن بودند، ترشحات آندوسرویکس و اگزوسرویکس از آن‌ها گرفته شد. جداسازی بین گونه‌ها بر پایه کشت کروم آگار کاندیدا، کورن میل آگار و تست Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) و بررسی مقاومت به داروهای فلوکونازول و کلوتریمازول صورت گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه مقطعی از ۱۹۸ نمونه گردآوری شده از بیماران با علایم ولوواژینال، ۷۷ مورد کاندیدیازیس ولوواژینال شناسایی شدند. گونه‌های شایع کاندیدا در موارد اولیه و عودکننده بر حسب درصد فراوانی به‌ترتیب: *کاندیدا آلبیکانس* با ۸۵/۷٪، *کاندیدا کروزی* با ۱۰/۲٪ و *کاندیدا گلابراتا* با ٤/۱٪ شناسایی شدند. در ۲۷ نمونه موارد عودکننده ۱۰ مورد مقاوم به هر دو داروی کلوتریمازول و فلوکونازول (۳۷٪ موارد) مشاهده گردید که *کاندیدا آلبیکانس* با ۸۲/۱٪، *کاندیدا کروزی* ۱٤/۳٪ و *کاندیدا گلابراتا* ۳/٦٪ به‌ترتیب شایعترین گونه‌های مقاوم به درمان را به خود اختصاص داده‌اند. مقاومت دارویی در بین گونه‌های کاندیدای مورد مطالعه *کاندیدا آلبیکانس*، *کاندیدا کروزیی* و *کاندیدا گلابراتا* به‌ترتیب ٦۹/۱٪، ۷۰٪ و ۱۰۰٪ موارد بود.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که فراوانی گونه‌های غیرآلبیکانس مقاوم به فلوکونازول و کلوتریمازول در حال افزایش می‌باشد و اختلاف معناداری بین مقاومت دارویی گونه *کاندیدا آلبیکانس* و گونه غیرآلبیکانس *کاندیدا گلابراتا* برای فلوکونازول و کلوتریمازول وجود داشت.

کلمات کلیدی: مطالعه مقطعی، کاندیدا، فلوکونازول، عفونت ولوواژینال.

مقدمه

کاندیدیازیس ولوواژینال (Vulvovaginal Candidiasis, VVC) یک بیماری فراگیر است که زنان بسیاری را در تمام رده‌های سنی گرفتار می‌کند و با ترشحات واژینال سفید رنگ و پنیری شکل همراه با التهاب وولو و واژن همراه است.[۱] در موارد تیپیک بیماری علایم و نشانه‌ها شامل اروزیون، اریتم، ادم و فیشر ناحیه وولو می‌باشد.[۲] شکایت اصلی بیماران خارش ناحیه واژن است که اغلب در طول دوره قاعدگی تشدید می‌شود.[۳] در بعضی از موارد زنان بدون هیچگونه یافته‌های بالینی و تنها در نتیجه آزمایشات روتین

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-11]

کاندیدیازیس در نظر گرفته می‌شوند.[۱] فاکتورهای متعددی زنان را مستعد ابتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال می‌کنند، که شامل فاکتورهای ژنتیکی، حاملگی، دیابت ملیتوس کنترل نشده، استفاده از کنتراسپتیوهایی با استروژن بالا، استرویید و آنتی‌بیوتیک هستند.[۸-٤] البته کیفیت زندگی زنانی که کاندیدیازیس ولوواژینال عودکننده (Recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC) را تجربه می‌کنند نیز به نحو چشمگیری پایین آمده و علاوه بر آن تشخیص و درمان موارد کاندیدیازیس ولوواژینال عودکننده هزینه‌ای بالغ بر یک میلیارد دلار در سال به ایالت متحده تحمیل می‌کند.[۹و۱۰] گونه‌های کاندیدا دومین علت شایع وولوواژنیت در سطح جهان هستند.[۱۱] حدود ۷۵٪ زنان حداقل یک‌بار در طول عمر خود دچار کاندیدیازیس ولوواژینال می‌شوند و حدود ٤۵٪ آن‌ها دچار دو یا چند حمله بیماری می‌شوند.[۱۲]

۸-۵٪ از زنان مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال عودکننده دچار می‌شوند که بنا به تعریف به چهار دوره بیماری یا بیشتر در عرض یک‌سال گفته می‌شود.[۳] *کاندیدا آلبیکانس* شایعترین عامل کاندیدیازیس ولوواژینال و مسئول ۹۰-۸۰٪ موارد بیماری است و در رتبه‌های بعدی گونه‌های غیرآلبیکانس (به‌طور عمده *کاندیدا گلابراتا*) قرار دارند.[۲] افزایش بروز موارد کاندیدای غیرآلبیکانس مانند *کاندیدا گلابراتا* در قالب عفونت‌های کاندیدیازیس ولوواژینال عودکننده ممکن است ناشی از مصرف طولانی‌مدت آنتی‌بیوتیک‌های با گستره زیاد، آزول‌های ساپرسیو و استفاده کوتاه مدت از داروهای ضدقارچی باشد.[۱۳]

مقاومت به عوامل ضدقارچی در بین گونه‌های کاندیدا به‌ویژه گونه‌های غیرآلبیکانس امروزه به یک معضل تبدیل گشته است. مقاومت به ایمیدازول‌ها (فلوکونازول، ایتراکونازول، پوساکونازول و وریکونازول) در گونه *کاندیدا گلابراتا* و مقاومت به ایتراکونازول در *کاندیدا کروزی* و مقاومت ذاتی به فلوکونازول و آمفوتریسین B به ترتیب در *کاندیدا کروزی* و *کاندیدا لوسیتانیا* مشاهده می‌شود.[۱٤] در بیشتر مطالعات مشابه انجام یافته در ایران،[۱۵] *کاندیدا آلبیکانس* به‌عنوان شایعترین گونه جداسازی شده نه تنها در کاندیدیازیس ولوواژینال بلکه در سایر اشکال بالینی کاندیدیازیس شناسایی و معرفی شده است. در صورتی که در مطالعات انجام یافته‌ی دیگر *کاندیدا پاراپسیلوزیس* و *کاندیدا گلابراتا* به‌عنوان شایعترین گونه‌ها شناسایی شده‌اند.[۱٦] از این‌رو با توجه به موارد گفته شده و افزایش بروز کاندیدیازیس ولوواژینال عودکننده ناشی از گونه‌های غیرآلبیکانس در دو دهه اخیر،[۱۷و۱۸] هدف از این مطالعه استفاده از روش‌های سریع بیوشیمیایی و مولکولی جهت شناسایی و تعیین میزان مقاومت دارویی گونه‌های کاندیدا در پاسخ به داروی ضدقارچی فلوکونازول در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال اولیه و عودکننده بود.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی از زنان مراجعه‌کننده به درمانگاه تخصصی زنان کوثر شهر ارومیه در بازه زمانی مهر ۱۳۹۲ تا تیرماه ۱۳۹۳ نمونه‌برداری انجام شد. بیماران افرادی بودند که با علایم خارش یا سوزش و ترشحات ناحیه واژن به درمانگاه مراجعه نمودند. به‌طور کلی ۱۹۸ نمونه ترشحات واژینال به‌طور تصادفی از بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه دریافت گردید. ابتدا دو نمونه جهت تهیه گسترش از ترشحات آندوسرویکس و اگزوسرویکس گرفته شد و سپس یک نمونه از ترشحات فورنیکس خلفی گرفته شد و درون لوله محتوی سرم فیزیولوژی به آزمایشگاه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه ارسال گردید.

جدایه‌ها در ابتدا بر روی محیط سابورو دکستروز آگار (Sabouraud dxtrose agare (SDA), HiMedia, Mumbai, India) (٤٪) انتقال یافته در دمای آزمایشگاه به مدت ٤۸ ساعت انکوبه شدند. سپس یک لوپ (Tip) از کلنی تازه رشد کرده به آب مقطر استریل منتقل شده و نمونه‌ها در سرمای $20^{\circ}C$ - نگهداری شدند تا جهت تعیین گونه جدایه‌های مخمری از آزمون‌های فنوتیپی و مولکولی مورد استفاده قرار گیرند.

تست کورن میل آگار (Corn meal agar, CMA): مقداری (Tip) از مخمرهای رشد یافته در محیط SDA برداشته و با ایجاد شیار در سطح محیط CMA (حاوی یک درصد توین ۸۰) به داخل محیط مایه‌کوبی (تلقیح) و پس از قرار دادن چند لامل استریل روی شیارها، پلیت حاوی محیط کشت در حرارت آزمایشگاه طی ۷۲ ساعت انکوبه شدند.

جدایه مورد بررسی با توجه به شکل و آرایش رشد اجزای مخمری تا حد چند گونه بیماری‌زا شامل *کاندیدا آلبیکانس*، *کاندیدیا*

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-11]

تروپیکالیس، *کاندیدا کروزی*، *کاندیدا دوبلینسیس*، *کاندیدا پاراپسیلوزیس*، *کاندیدا گلابراتا* مورد شناسایی قرار گرفتند.[۱۹]

تست لوله زایا (Germ tube test): مقداری از کلنی مخمر مشکوک ۰/۵ ml تازه انسان مایه‌کوبی شده به مدت ۳-۲ ساعت در حرارت ۳۷ °C نگهداری گردید و سپس گسترشی از یک قطره سرم مایه‌کوبی شده مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفت. رشد لوله زایا در فاصله زمانی ۲-٤ ساعت نشان‌دهنده بودن *کاندیدا آلبیکانس* و رشد آن در فاصله ٢٤ ساعت وجود *کاندیدا تروپیکالیس* را هم مطرح می‌کرد.[۱۹]

کشت روی محیط رنگ‌زا (کروموژنیک): مقدار کمی از کلنی مخمری به روش آسپتیک بر روی پلیت‌های حاوی محیط تجاری کروم آگار کاندیدا HiCrome Candida agar (HiMedia, Mumbai India) کشت داده شده به مدت ٤٨ ساعت در حرارت ۳۵ °C انکوبه گردید. رنگ حاصل از رشد تک کلنی‌های مخمر مورد نظر مورد بررسی قرار گرفته با مقایسه جداول تشخیصی کروم آگار مخمر مورد نظر شناسایی شد.[۱۹] در این روش چهارگونه بیماری‌زای *کاندیدا آلبیکانس*، *کاندیدا تروپیکالیس*، *کاندیدا کروزی* و *کاندیدا دوبلینسیس* جداسازی شدند.

در این مطالعه روش مولکولی PCR-RFLP برای شناسایی گونه‌های غیرآلبیکانس کاندیدا و افتراق آن‌ها از یکدیگر و با *کاندیدا آلبیکانس* مورد استفاده قرار گرفت. منطقه ژنی Internal transcript spacer (ITS) مربوط به ژن ریبوزومال DNA برای تکثیر انتخاب گردید. برای تکثیر این ناحیه ژنی از یک روش بدون نیاز به استخراج به نام Rapid Colony PCR استفاده گردید.[٤]

سلول‌های مخمری یک‌سره جهت انجام PCR در دستگاه ترموسایکلر (Bioneer, Daejeon, Korea) تکثیر شدند و برای انجام واکنش‌های PCR از یک جفت پرایمر شامل: (ITSF- 5'-TCC GTA GGT GAA CCT GCG G-3') به‌عنوان پرایمر پیشرو و (ITSR- 5'-TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC-3') به‌عنوان پرایمر معکوس استفاده گردید. برای تأیید تکثیر قطعه ژنی، الکتروفورز افقی برای محصولات PCR انجام شد. سپس با استفاده از آنزیم محدودکننده (Restriction enzyme) به نام *Msp1*، به مدت چهار ساعت اقدام به هضم قطعات تکثیر یافته DNA ناحیه ژنی ITS نموده تا با توجه به الگوهای برش متفاوت در گونه‌های مختلف، امکان شناسایی و تفکیک بین گونه‌های کاندیدا از روی جداول الگو فراهم گردد.[۵] برای مطالعه میزان حساسیت دارویی سویه‌های شناسایی شده کاندیدایی به داروهای ضدقارچی کلوتریمازول و فلوکونازول که به‌طور متداول در درمان عفونت‌های کاندیدیازیس ولوواژینال مورد استفاده قرار می‌گیرند، تست دیسک‌های انتشاری روی آگار با متد استاندارد (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS) انجام شد و بر اساس آن دیسک‌های ضدقارچی کلوتریمازول و فلوکونازول بر روی محیط کشت‌های مولر هینتون آگار (Mueller-Hinton agar, MHA) مورد بررسی قرار گرفتند. در این صورت پس از انکوباسیون ٤٨ ساعته کشت‌ها، حضور و قطر هاله عدم رشد میکروارگانیزم تحت تاثیر مهارکنندگی دیسک‌های ضدقارچی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۱۹۸ نمونه جمع‌آوری شده از بیماران با علایم ولوواژینال، ۷۷ مورد کاندیدیازیس ولوواژینال شناسایی شدند و از نظر تعیین فراوانی گونه‌ها به‌وسیله دو روش بیوشیمیایی و مولکولی و تعیین حساسیت دارویی به‌وسیله روش دیسک دیفیوژن مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۳۱/٦۵ سال با انحراف‌معیار ۷/۳۱ می‌باشد. ۲۷ نمونه (۳٦/٤٪ موارد) مربوط به بیماران با عفونت عودکننده و ٤۹ نمونه (٦۳/٦٪ موارد) مربوط به بیماران با عفونت اولیه بودند. شایعترین گونه‌های شناسایی شده بر حسب توزیع فراوانی در موارد اولیه به ترتیب: *کاندیدا آلبیکانس* با ۸۵/۷٪، *کاندیدا کروزی* با ۱۰/۲٪، *کاندیدا گلابراتا* با ٤/۱٪ و در موارد عودکننده به‌ترتیب: *کاندیدا آلبیکانس* با ۸۲/۱٪، *کاندیدا کروزی* با ۱٤/۳٪ و *کاندیدا گلابراتا* با ۳/٦٪ می‌باشند.

مخمرها به دو روش بیوشیمیایی و مولکولی (PCR-RFLP) مورد شناسایی قرار گرفتند. در روش بیوشیمیایی (مورفولوژیک) با استفاده از دو محیط کشت افتراقی مخمرها (CHA, CMA) گونه‌های شایع کاندیدا در موارد اولیه و عودکننده بر حسب درصد فراوانی به ترتیب: *کاندیدا آلبیکانس* با ۸٤٪، *کاندیدا کروزی* با ۱۲٪، *کاندیدا گلابراتا* با ٤٪ شناسایی شدند.

در روش مولکولی گونه‌های شایع در موارد اولیه و عودکننده بر

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-11]

جدول ۱: فراوانی گونه‌های کاندیدا در کاندیدیازیس ولوواژینال اولیه و راجعه

گونه کاندیدا	کاندیدیازیس ولوواژینال اولیه	کاندیدیازیس ولوواژینال راجعه
کاندیدا آلبیکانس	۴۲	۲۲
کاندیدا کروزی	۵	۴
کاندیدا گلابراتا	۲	۱
مجموع	۴۹	۲۷

حسب درصد فراوانی به ترتیب: *کاندیدا آلبیکانس* با ۸۱/۳٪، *کاندیدا کروزی* با ۱۲٪ و *کاندیدا گلابراتا* با ٤٪ شناسایی شدند (جدول ۱). چنانچه ملاحظه می‌گردد نتایج حاصله از دو روش کمابیش مشابه می‌باشند و این دو روش از نظر آماری از توافق قابل قبول و معناداری برخوردارند.

شایعترین تظاهر بالینی به‌ترتیب فراوانی: سوزش با ۹۰/۹٪، خارش با ۸۹/٦٪، ترشحات سفید واژینال با ۷۷/۹٪ و اریتم با ۱۰/٤٪ بود. در ۲۷ نمونه موارد عودکننده ۱۰ مورد مقاوم به هر دو داروی کلوتریمازول و فلوکونازول (۳۷٪ موارد) مشاهده گردید که *کاندیدا آلبیکانس* با ۸۱/٤٪ و *کاندیدا کروزی* با ۱٤/۸٪ و *کاندیدا گلابراتا* با ۳/۸٪ به‌ترتیب شایعترین گونه‌های مقاوم به درمان را به خود اختصاص دادند (جدول ۲). مقاومت دارویی در بین گونه‌های کاندیدای عامل عفونت عودکننده شامل *کاندیدا آلبیکانس*، *کاندیدا کروزی* و *کاندیدا گلابراتا* به‌ترتیب ٦۹/۱٪، ۷۰٪ و ۱۰۰٪ موارد بود.

بیشترین درصد فراوانی تعداد زایمان در بانوان مبتلا به کاندیدیازیس ولوواژینال با گراویدیتی (۱): ۳۷/۷٪ و کمترین درصد فراوانی با گراویدیتی (٦): ۱/۳٪ مشاهده شد.

توزیع فراوانی بیماران مورد مطالعه بر حسب استفاده از روش‌های پیشگیری: روش منقطع ۳۳ مورد (٤٦/۹٪)، استفاده از قرص ۱۸ مورد (۲۳/٤٪)، Intrauterine device (IUD) ۱٤ مورد (۱۸/۲٪) و سایر موارد ۱۵/٦٪ را به خود اختصاص دادند (جدول ۳). بین تظاهرات بالینی، مقاومت دارویی گونه‌ها، روش‌های پیشگیری و یا سن بیماران با موارد اولیه و عودکننده بیماری از نظر آماری ارتباط معناداری وجود نداشت.

بحث

در این بررسی از ۱۹۸ بیمار علامت دار مورد مطالعه نتیجه کشت ۷۷ نفر (۳۸/۹٪) مثبت گردید که این میزان با نتایج سایر مطالعات مشابه صورت گرفته در ایران[۱٦و۲۰و۲۱] و جهان[۲و۲۲و۲۳] هم‌خوانی دارد.

در مطالعه Jamilian و همکاران، ترشحات سفید واژینال با فراوانی ۷۸/٦٪ به‌عنوان شایعترین علامت کاندیدیازیس ولوواژینال معرفی شده و پس از آن خارش و سوزش در رتبه‌های بعدی قرار داشتند.[۲۱و۲٤و۲۵] درحالی‌که سایر بررسی‌ها برجسته‌ترین علامت کاندیدیازیس، خارش وولو و واژن گزارش گردیده است.[۲٦و۲۷] در مطالعه مشابهی که Khoursandi و همکاران در این زمینه داشتند

جدول۲: توزیع فراوانی گونه‌های کاندیدا در موارد اولیه و عودکننده بر اساس مقاومت به داروهای کلوتریمازول یا فلوکلونازول

Species	کاندیدیازیس ولوواژینال اولیه				کاندیدیازیس ولوواژینال راجعه			
	Sensitive	Resistant	Total	R %	Sensitive	Resistant	Total	R %
C. albicans	۲۳	۱۷	٤۰	٤۲,۵	۷	۱۵	۲۲	٦۹,۱
C. krusei	۱	٤	۵	۸۰	۱	۳	٤	۷۵
C. glabrata	۰	۱	۱	-	۰	۱	۱	۱۰۰
مجموع	۲٤	۲۲	٤٦	۵۲,۱	۱۷	۱۰	۲۷	۳۷

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-11]

جدول ۳: رابطه فراوانی عفونت کاندیدیازیس ولوواژینال و روش پیشگیری از بارداری

روش پیشگیری از بارداری	فراوانی	درصد فراوانی
منقطع	۳۳	٤۲/۹
IUD	۱٤	۱۸/۲
کاندوم	٥	٦/٥
وازکتومی	۱	۱/۳
بدون پیشگیری	۲	۲/٦
بستن لوله‌های رحمی	۲	۲/٦
هیسترکتومی	۱	۱/۳
آمپول	۱	۱/۳
قرص	۱۸	۲۳/٤
مجموع	۷۷	۱۰۰

نیز به یافته مشابهی دست یافتند.[۲۸] و در مطالعه مشابه، Handa و Vrablik و همکاران نیز دریافتند که ۷۰٪ بیماران از خارش شاکی هستند که با یافته‌های مطالعه حاضر: سوزش ۹/٦٪، خارش ۸۹/٦٪ و ترشحات ۷/۹۹٪ مطابقت دارند.[۲۹و۳۰] در مطالعه‌ای که توسط Ringdahl انجام گرفته، به یکی از موارد ریسک فاکتورهای احتمالی کاندیدیازیس ولوواژینال عودکننده، تحریک مکانیکال ناحیه وولوواژن اشاره دارد که به واسطه استفاده بانوان از شلوارهای تنگ و چسبان و لباس‌های زیر با تهویه نامطبوع که موجب افزایش تعریق و دمای ناحیه ژنیتال و رطوبی شدن ناحیه همراه با سوزش و خارش گردیده که مستعد تحریک مکانیکال، کلونیزه شدن کاندیدا و عفونت مجدد به واسطه لباس زیر و مقاربت می‌باشد.[۲۷و۳۱]

در این مطالعه از نظر آماری ارتباط معناداری بین نوع گونه‌ها در موارد اولیه و عودکننده با سن بیماران، تظاهرات بالینی، روش‌های پیشگیری و تعداد زایمان مشاهده نگردید که در مقایسه با مطالعات دیگر همچون Akbarzadeh و همکاران نتایج مشابهی از نظر بررسی ارتباط وجود دارد.[۳۲] البته تفاوت‌های کوچک میان مطالعات ایران و کشورهای دیگر در این زمینه مربوط به نوع پوشش زنان، میزان فعالیت‌های ورزشی و بدنی نیز مرتبط است.

در مطالعه حاضر ۷(۷۰٪) مورد از ۱۰ مورد مقاوم به داروی فلوکونازول در موارد عودکننده بیماری به‌علت *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول می‌باشد. در مطالعه‌ای ۱۰ ساله که توسط Marchaim و همکاران انجام گرفته به ۲۵ مورد کاندیدیازیس ولوواژینال ناشی از *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول اشاره کرده‌اند[۳۳] که دلیل بالا بودن شیوع این مقاومت دارویی در منطقه می‌تواند احتمالا ناشی از تجویزهای مکرر و تجربی فلوکونازول برای موارد عفونت‌های کاندیدیازیس ولوواژینال اسپورادیک، یا استفاده‌های مکرر بیماران از کرم‌های واژینال رده آزول‌ها بدون تجویز و نسخه پزشک و دسترس بودن تعداد بی‌شماری از این داروها، همچنین استفاده گسترده از رژیم‌درمانی هفتگی با فلوکونازول با دوز پایین اشاره کرد و سه مورد از ۱۰ مورد مربوط به *کاندیدا کروزی* مقاوم به فلوکونازول می‌باشد.

در مطالعه‌ای که Sobel و همکاران در این زمینه انجام داده‌اند اشاره کردند که *کاندیدا کروزی* اغلب موارد به فلوکونازول مقاوم می‌باشد، اما حساسیت بالایی به کرم‌های آزول موضعی مانند کلوتریمازول و میکونازول دارد.[۳] در این مطالعه مشخص گردید که شیوع گونه‌های غیرآلبیکانس نیز مشابه سایر مطالعات انجام‌یافته در این زمینه در حال افزایش است.[۱٦و۳٤] روش PCR-RFLP جهت تمایز گونه‌های کاندیدا به مراتب از روش مورفولوژیک سریعتر و دقیقتر است.

در مطالعات مشابهی که توسط Diba، Mohamadi و همکارانشان در ایران انجام گرفته از این روش استفاده شده و به‌عنوان جانشین مناسبی برای روش‌های مورفولوژیک در تمایز بین گونه‌های کاندیدا اشاره شده است.[۱٦و۳٥]

در نهایت با توجه به مطالعاتی که توسط Marchaim و همکاران در رابطه با موارد کاندیدا کاندیدیازیس ولوواژینال عودکننده ناشی از *کاندیدا آلبیکانس* مقاوم به فلوکونازول بوده[۳۳] و همچنین در مطالعه‌ای که توسط Timothy و همکاران در رابطه با نقش برجسته و مهم کاندیدیازیس دستگاه گوارش Gastrointestinal candidiasis (GIC) در عود بیماری کاندیدیازیس ولوواژینال صورت گرفته[۳٦] و یافته‌های مطالعه حاضر پیشنهاد می‌گردد که بخش بالینی با لحاظ کردن استاندارد درمان نگه‌دارنده با فلوکونازول و پرهیز از دوره‌های کوتاه‌مدت درمانی و همچنین درمان توام سیستمیک و موضعی کاندیدا به‌منظور ریشه‌کنی و جلوگیری از انتقال کاندیدا دستگاه گوارش به ناحیه ژنیتال که به‌عنوان مخزنی برای عفونت‌های

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-11]

عودکننده کاندیدیازیس ولوواژینال عمل می‌کنند، اقدام کنند.[۲۹و۳۲] مطالعه حاضر با وجود محدودیت‌های زیاد در انتخاب بیماران و همچنین متکی بودن بر نمونه‌های ارسالی درمانگاه‌ها توانست یک مجموعه داده‌ها در رابطه با گونه‌های متداول در بیماری کاندیدیازیس ولوواژینال در شهر ارومیه و برخی شهرهای استان آذربایجان غربی و همچنین مقاومت‌های دارویی فراهم سازد. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی گونه‌های غیرآلبیکانس مقاوم به داروی فلوکونازول در حال افزایش می‌باشد و اختلاف معناداری حداقل بین مقاومت دارویی گونه *کاندیدا آلبیکانس* و گونه غیرآلبیکانس *کاندیدا گلابراتا* وجود دارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه دوره دستیاری در مقطع دکترای تخصصی سال ۹۲ و کد ۱۱۶۸-۰۱-۹۲ می‌باشد که با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه اجرا شده است.

References

1. Sheary B, Dayan L. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust Fam Physician* 2005;34(3):147-50.
2. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007;369(9577):1961-71.
3. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR, et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(2):203-11.
4. Calderon L, Williams R, Martinez M, Clemons KV, Stevens DA. Genetic susceptibility to vaginal candidiasis. *Med Mycol* 2003;41(2):143-7.
5. Cotch MF, Hillier SL, Gibbs RS, Eschenbach DA. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy Candida colonization during pregnancy. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(2):374-80.
6. de Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonization in women with type 1 and type 2 diabetes. *BMC Infect Dis* 2002;2:1.
7. Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis: risk factors. *Am J Public Health* 1990;80(3):329-31.
8. Pirotta MV, Gunn JM, Chondros P. "Not thrush again!" Women's experience of post-antibiotic vulvovaginitis. *Med J Aust* 2003;179(1):43-6.
9. DiPiro JT. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
10. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Candida vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex Transm Dis* 2000;27(4):230-5.
11. Sobel JD. Vaginitis. *N Engl J Med* 1997;337(26):1896-903.
12. Ahmad A, Khan AU. Prevalence of Candida species and potential risk factors for vulvovaginal candidiasis in Aligarh, India. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144(1):68-71.
13. Horowitz BJ, Giaquinta D, Ito S. Evolving pathogens in vulvovaginal candidiasis: implications for patient care. *J Clin Pharmacol* 1992;32(3):248-55.
14. McPherson RA, Pincus MR, editors. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Method. 22nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011.
15. 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.
16. Diba K, Namaki A, Ayatolahi H, Hanifian H. Rapid identification of drug resistant Candida species causing recurrent vulvovaginal candidiasis. *Med Mycol J* 2012;53(3):193-8.
17. Faro S. New treatments for vulvovaginal Candidiasis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996;4(4):247-54.
18. Chong PP, Lee YL, Tan BC, Ng KP. Genetic relatedness of Candida strains isolated from women with vaginal candidiasis in Malaysia. *J Med Microbiol* 2003;52(Pt 8):657-66.
19. Larone DH, editor. Medically Important Fungi: A Guide to Identification. 4th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2002.
20. Bahadori F, Broomand F, Diba K, Yekta Z, Namaki A. Comparison of fluconazole and clotrimazole in the treatment of acute Candida albicans vulvovaginitis. *J Fam Reprod Health* 2008;2(4):179-83.
21. Jamilian M, Mashadi E, Sarmadi F, Banijamali M, Farhadi E, Ghanatpishe E. Frequancy of vulvovaginal Candidiasis species in nonpregnant 15-50 years old women in spring 2005 in Arak. *Arak Med Univ J* 2007;10(2):7-14.
22. MacNeill C, Weisz J, Carey JC. Clinical resistance of recurrent Candida albicans vulvovaginitis to fluconazole in the presence and absence of in vitro resistance. *J Reprod Med* 2003;48(2):63-8.
23. Paulitsch A, Weger W, Ginter-Hanselmayer G, Marth E, Buzina W. A 5-year (2000-2004) epidemiological survey of Candida and non-Candida yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses* 2006;49(6):471-5.
24. De Pádua RF, Guilhermetti E, Svidzinski TE. In vitro activity of antifungal agents on yeasts isolated from vaginal secretion. *Acta Scientiarum* 2003;25(1):51-4.
25. Salehei Z, Seifi Z, Mahmoudabadi A. Sensitivity of vaginal isolates of Candida to eight antifungal drugs isolated from Ahvaz, Iran. *Jundishapur J Microbiol* 2012;5(4):574-7.
26. Ooga V, Gikunju J, Bii C. Characterization and antifungal drug susceptibility of clinical isolates of Candida species. *Afr J Health Sci* 2011;19(3-4):84-92.
27. Zarrin M, Mahmoudabadi AZ, Shangal Z, Vazirianzadeh B. Comparison of susceptibility of vaginal isolates of Candida to Lamisil and clotrimazole. *JMMR* 2013;1(2):12-5.
28. Khoursandi M, Modares Gilani M, Khosravi AR. Recovery and recurrence of vaginal candidiasis after oral and intravaginal treatment. *J Qazvin Univ Med Sci* 2000;14:25-9.
29. Vráblik J, Masata J, Jedlicková A, Hájícková M. Prospective study the prevalence of different candida strains and their sensitivity to different antimycotic treatment in women with vulvovaginal candidiasis. *Ceska Gynekol* 2007;72(1):27-32.
30. Handa VL, Stice CW. Fungal culture findings in cyclic vulvitis. *Obstet Gynecol* 2000;96(2):301-3.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-11]

31. Ringdahl EN. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2000;61(11):3306-12, 17.
32. Akbarzadeh M, Bonyadpoure B, Pacshir K, Mohagheghzadeh A. Causes and clinical symptoms of vaginal candidiasis in patients referring to selective clinics of Shiraz University of Medical Sciences (2009). *Arak Univ Med J* 2010;13(3):12-20.
33. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant Candida albicans vulvovaginitis. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1407-14.
34. Dehghan P, Kharazi M, Yazdani M, Zomorodian K, Chadeganipour M, Akbari M, et al. Diagnosis of Candida species isolated from patients with vaginal candidiasis and healthy individuals based on clinical symptoms and paraclinical evidences. *J Isfahan Med Sch* 2012;30(209):1662-9.
35. Mohamadi R, Nazeri M, Mesdaghinia E, Mirhendi SH. Identification of Candida species among patients with vulvovaginal candidiasis in Kashan by PCR-RFLP method. *J Isfahan Med Sch* 2011;29(1):165.
36. Timothy C, Birdsall TC. Gastrointestinal Candidiasis: fact or fiction? *Altern Med Rev* 1997;2:346.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-11]

TUMJ Tehran University Medical Journal, July 2017; Vol. 75, No. 4: 280-287 Original Article

Interspecies differences of candida species causing recurrent vulvovaginal candidiasis in response to fluconazole treatment

Siamak Naji M.D.[1]
Kambiz Diba Ph.D.[2]
Rasoul Yosefzadeh M.D.[1]
Fatemeh Mansouri Ph.D.[3,4*]

1- Department of Clinical Pathology, Motahhari Hospital, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
2- Department of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
3- Department of Genetics and Immunology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.
4- Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

*Corresponding author: Urmia University of Medical Sciences, Sero Road, Nazlu, Urmia, Iran.
Tel: +98- 44- 32770698
E-mail: mansouri1300@gmail.com

Abstract

Received: 05 Mar. 2017 Revised: 14 Jul. 2017 Accepted: 21 Jul. 2017 Available online: 22 Jul. 2017

Background: Looking at the increased incidence of recurrent vulvovaginal candidiasis and refractory resulting from such non-albicans *Candida* species in recent decades, this study was performed aiming the use of rapid biochemical and molecular detection of drug-resistant *Candida* species in response to fluconazole in patients with vulvovaginal candidiasis and recurrent vulvovaginal candidiasis.

Methods: The cross-sectional study was performed at Kowsar Gynecology Center, Motahhari educational hospital and Medical Mycology Center, Faculty of Medicine, Urmia, Iran, from October 2013 to July 2015. Those patients referred to the clinic with symptoms of vaginal discharge, itching or burning that swab samples from endo-exocervix and distal fornix discharge were taken. The vaginal discharge samples submitted to Medical Mycology Center, Urmia School of Medicine for the direct microscopic examination and cultures. Identification at the level of species was performed using CHROMagar Candida and Corn meal agar media. The molecular test polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) used for confirming culture results. For the susceptibility assay, disc diffusion method was performed with fluconazole and clotrimazole.

Results: In these study 198 samples collected from patients with symptoms of vulvovaginal candidiasis, 77 vulvovaginal candidiasis cases were identified. *Candida* species are common in primary and recurrent cases in terms of frequency, *Candida albicans* (85.7%), *Candida krusei* (10.2%) and *Candida glabrata* (4.1%) were identified respectively. Total of 27 cases of recurrent vulvovaginal candidiasis, 10 cases were resistant to both clotrimazole and fluconazole (37%) was observed that the most common species are resistant to treatment were *Candida albicans* by (82.1%), *Candida krusei* (14.3%) and *Candida glabrata* (3.6%) respectively. Drug resistance in Candida *albicans*, *Candida krusei* and *Candida glabrata* causing recurrent vulvovaginal candidiasis included 69.1%, 75% and 100% respectively.

Conclusion: Our findings have shown frequency of resistant non-albicans *Candida* species to fluconazole and clotrimazole is increasing. There is a considerable difference between *Candida albicans* and non-albicans species, *Candida glabrata* for the resistance to fluconazole and clotrimazole.

Keywords: *candida*, cross-sectional studies, fluconazole, vulvovaginal candidiasis.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-11]